

Cardiologia Ambulatoriale

VOL. 22 N. 3 SETTEMBRE 2014

ISSN 1971-6818

EDITORS

Ettore Antoncecchi
Enrico Orsini

PAST EDITORS

Vittorio Fabbrocini
Sandro Fontana

COMITATO SCIENTIFICO

Alfio Bianchi (Milano)
Natale Brunetti (Foggia)
Tonino Bullitta (Sassari)
Vincenzo Carbone (Napoli)
Alberico Catapano (Milano)
Salvatore Cocuzza (Caltanissetta)
Franco Cosmi (Perugia)
Antonio Curnis (Brescia)
Achille Dato (Catania)
Matteo Di Biase (Foggia)
Angiolo Gadducci (Pisa)
Giovanni Gazale (Sassari)
Annamaria Gori (Firenze)
Massimo Grimaldi (Acquaviva)
Massimo Iacoviello (Bari)

Luigi Mansi (Napoli)
Alfredo Marchese (Bari)
Mario Marzilli (Pisa)
Igor Monducci (Reggio Emilia)
Alessio Monterecci (Firenze)
Stefano Nistri (Vicenza)
Ugo Oliviero (Napoli)
Andrea Passantino (Cassano Murge)
Ketty Savino (Perugia)
Bruno Trimarco (Napoli)
Michele Vacca (Londra)
Mario Verza (Napoli)
Massimo Volpe (Roma)
Alfonso Zito (Palermo)

DIRETTORE RESPONSABILE

Raffaele Grandi

MARKETING E PUBBLICITÀ

Luisa Berretta, Magda Fioravanti

REDAZIONE

Adriana Lombardi, Maria Grazia Mattavelli

PROGETTO GRAFICO

Roberto De Gregorio

STAMPA

Arti Grafiche Colombo - Gessate (MI)

DIREZIONE, REDAZIONE E AMMINISTRAZIONE

Edi.Ermes S.r.l.
Viale Enrico Forlanini, 65 - 20134 Milano
Tel. 02.7021121 - Fax 02.70211283

LA RIVISTA DELLE

ASSOCIAZIONI

REGIONALI

CARDIOLOGI

AMBULATORIALI

La rivista *Cardiologia Ambulatoriale* è pubblicata trimestralmente; il costo annuo è di 50,00 euro per le persone fisiche e di 60,00 euro per Enti e Società, da pagarsi tramite versamento sul conto corrente postale n. 51059202 intestato a Edi.Ermes S.r.l., Viale 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.

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

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



ARCA
Associazioni
Regionali
Cardiologi
Ambulatoriali

<http://www.arcacardio.eu>

PRESIDENTE NAZIONALE
Giovanni Battista Zito

PRESIDENTI REGIONALI

Abruzzo
Francesco Iachini Bellisarii

Basilicata
Antonio Giovanni Cardinale

Calabria
Giuseppe Putorti

Campania
Biagio Fimiani

Emilia Romagna
Kamal Al Yassini

Lazio
Luciano Arcari

Liguria
Giacomo Susco

Lombardia
Antonio Maggi

Marche
Massimo Offidani

Molise
Franco Fraticelli

Piemonte
Damiano Casalucci

Puglia
Umberto Rizzo

Sardegna
Gianmarco Fiori

Sicilia
Luigi Stella Brienza

Toscana
Carlo Panesi

Trentino Alto Adige
Mauro Larcher

Umbria
Maria Gabriella Pinzagli

Veneto
Anna Antonietta Puggioni

Cardiologia Ambulatoriale

VOL. 22 N. 3 SETTEMBRE 2014

LA RIVISTA DELLE

ASSOCIAZIONI
REGIONALI
CARDIOLOGI
AMBULATORIALI

EDITORIALE

- 153 CARDIOPATIA ISCHEMICA E SOCIETÀ SCIENTIFICHE.
ABBIAMO FATTO ABBASTANZA?
G.B. Zito

DOCUMENTO CONGIUNTO

- 155 LA GESTIONE DEL PAZIENTE CON CARDIOPATIA
ISCHEMICA CRONICA NEL TERRITORIO:
NUOVE OPPORTUNITÀ TERAPEUTICHE
DALLE LINEE GUIDA ESC
*R. Nami, E. Orsini, I. Monducci, A.V. Panno,
V. Romano, G.B. Zito, P. Perrone Filardi*

ARTICOLI ORIGINALI

- 174 VALUTAZIONE DELLA FUNZIONALITÀ RENALE
NEI PAZIENTI CON SCOMPENSO CARDIACO
CRONICO: RUOLO DELL'INDICE DI RESISTENZA
RENALE
V. Antoncicchi, M. Leone, M. Iacoviello, M.M. Ciccone

RICERCA CLINICA ARCA

- 185 ALERT-HF: ADERENZA ALLE LINEE-GUIDA
NEL TRATTAMENTO DI PAZIENTI CON INSUFFICIENZA
CARDIACA CRONICA (HEART FAILURE)
*F. Guarnaccia, B. Fimiani, G.B. Zito, G. Bosso,
U. Oliviero e i Ricercatori ALERT-HF*

RASSEGNE

- 195 CUORE E DIABETE: UNA RELAZIONE PERICOLOSA
G. Guarini

NUTRIGENOMICA

- 201 LA NUTRIGENOMICA DALLA TEORIA ALLA PRATICA
CLINICA: IL RESVERATROLO NEL RISCHIO
CARDIO-METABOLICO
R. Salvia, S. D'Amore, M. Vacca

CASISTICA CLINICA

- 205 SMASCHERAMENTO TARDIVO DEL PATTERN DI BRUGADA
TIPO I IN UN PAZIENTE IN TERAPIA ANTIARITMICA
CRONICA
D. Levantesi

ELETTROCARDIOGRAFIA

- 215 UNA TACHICARDIA A COMPLESSI LARGHI...
MA NON TROPPO!
V. Carbone, S. Amabili

ECOCARDIOGRAFIA

- 221 DIFETTO DEL SETTO INTERATRIALE DELL'ADULTO:
PRESENTAZIONE DI UN CASO CLINICO
F. del Giudice, S. del Giudice

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

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

RUBRICHE

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

PREPARAZIONE DELL'ARTICOLO

Il manoscritto va organizzato come segue:

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

Bibliografia

Le voci bibliografiche vanno numerate progressivamente secondo l'ordine di citazione. I numeri di riferimento vanno inseriti nel testo in apice. Ciascuna voce bibliografica deve comprendere i cognomi e le iniziali dei nomi degli Autori, citandoli tutti se il loro numero non è superiore a 5, mentre in caso contrario vanno elencati i primi 3 seguiti dalla dizione et al. In caso di riviste vanno citati, con le abbreviazioni utilizzate in Index Medicus, il nome del giornale, l'anno, il numero del volume e le pagine iniziale e finale. Per gli Abstract, il termine "abstract" racchiuso fra parentesi va anteposto al nome della rivista.

ESEMPI:

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

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

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

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

ESEMPIO:

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

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

ESEMPIO:

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

Figure

Le illustrazioni devono essere numerate con numeri arabi, riportare una didascalia esplicativa ed essere richiamate nel testo.

È indispensabile che vengano fornite separatamente dal testo (non inserite in un file di Word) e che siano ad alta risoluzione in formato JPG (minimo 300 dpi), oppure TIFF o EPS (minimo 600 dpi).

Per le flow-chart è possibile utilizzare un file Power Point (con un'ottima qualità grafica).

È obbligatorio fornire immagini non protette da copyright e utilizzabili senza alcuna restrizione. In caso contrario nella *cover letter* si deve allegare l'autorizzazione alla pubblicazione nella rivista *Cardiologia Ambulatoriale* rilasciata dal detentore del copyright.

Tabelle

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

I manoscritti vanno indirizzati a:

Edi.Ermes srl

Viale E. Forlanini, 65

20134 Milano

Tel. 02.70.21.121

Fax 02.70.21.12.83

E-mail: a.lombardi@eenet.it

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

Cardiopatia ischemica e società scientifiche. Abbiamo fatto abbastanza?

Giovanni Battista Zito

Presidente Nazionale ARCA

La cardiopatia ischemica è una sindrome clinica estremamente complessa. Lo è per la sua alta prevalenza fra le patologie cardiovascolari e per l'elevato assorbimento di risorse, che costituiscono una vera sfida per il sistema sanitario. Lo è, soprattutto, per la presentazione e il decorso clinico multiformi, per la patogenesi plurifattoriale e per le tecniche di trattamento differenziato che richiedono, indiscutibilmente, una gestione multidisciplinare. Per nessun'altra patologia cardiovascolare, come per la cardiopatia ischemica, è necessaria la convergenza e l'integrazione di competenze multidisciplinari.

Da tempo viene riproposta alla comunità cardiologica la necessità di un'integrazione fra ospedale e territorio per la gestione delle malattie cardiovascolari e della cardiopatia ischemica in particolare. Chi non ha proposto o assistito a eventi cardiologici incentrati su un tale tema? In realtà noi non riteniamo (cioè ARCA non ritiene) che, se una contrapposizione deve essere superata, questa sia fra ospedale e territorio o fra ospedale e ambulatorio cardiologico. La reale contrapposizione da superare è fra regime di ricovero (UTIC, corsia di degenza) e ambulatori dove vengono gestite le cardiopatie. Gli ambulatori cardiologici operano infatti con gli stessi strumenti e con le stesse finalità sia in ospedale che sul territorio. Non a caso ARCA è l'associazione dei cardiologi ambulatoriali e non dei cardiologi extraospedalieri o del territorio. L'ambulatorio cardiologico è innanzitutto uno spazio culturale (non strutturale), dove si fa prevenzione primaria e secondaria, dove si gestisce la fase postacuta

delle cardiopatie e dove si programma il *follow-up* a lungo termine delle malattie cardiovascolari. È semmai questa l'integrazione vera da realizzare in tema di cardiopatia ischemica, fra la gestione di un momento molto limitato della malattia (la fase di acuzie) e la gestione della sua complessiva storia naturale, molto più lunga e articolata, in cui il cardiologo ambulatoriale ha compiti di primaria responsabilità.

La Società Scientifica che in Italia rappresenta la Cardiologia Ambulatoriale (ARCA) e l'altra Società che si interessa del settore (ANCE) hanno in questi ultimi mesi collaborato per produrre un Documento Congiunto sulla gestione della cardiopatia ischemica cronica. Il Documento, pubblicato in *Cardiologia Ambulatoriale* n. 3/2014, esce contemporaneamente sulle riviste delle due Società Scientifiche per essere messo a disposizione della comunità cardiologica italiana.

L'opportunità di questo *position paper* origina dai profondi cambiamenti che l'approccio culturale alla cardiopatia ischemica sta subendo nell'ultimo decennio. Dopo la pubblicazione di tre studi di enorme rilevanza, come il COURAGE, il BARI-2D e il FAME 2 (veri *landmark trial*), la Società Europea di Cardiologia ha dovuto rielaborare, nel 2013, le linee guida sulla gestione della cardiopatia ischemica cronica, che hanno ricevuto grande attenzione e hanno stimolato un acceso dibattito nella comunità cardiologica. Nonostante numerose contraddizioni ancora presenti nei contenuti delle linee guida ESC, tre indubbie innovazioni devono essere sottolineate: la cardiopatia ischemica è una sindrome multifattoriale, di cui l'aterosclerosi

coronarica è solo una delle molteplici cause; le indicazioni alla coronarografia e alla rivascolarizzazione devono essere attentamente elaborate dopo valutazione della severità del carico ischemico e della risposta alla terapia medica; in ogni paziente deve essere prioritariamente istituita e personalizzata un'*optimal medical therapy*, sulla base del profilo di rischio, della patogenesi prevalente della sindrome ischemica e delle comorbidità. Per quanto riguarda la terapia farmacologica, le linee guida ESC per la prima volta danno ai cardiologi precise indicazioni sull'utilizzo di agenti innovativi, come i farmaci metabolici, che ora

ampliano il bagaglio terapeutico accanto ai tradizionali farmaci emodinamici.

Nel Documento Congiunto che *Cardiologia Ambulatoriale* offre ai cardiologi italiani in questo numero, ARCA e ANCE hanno criticamente elaborato i contenuti più salienti delle linee guida, visti dal punto di osservazione particolare del Cardiologo Ambulatoriale. È infatti il Cardiologo Ambulatoriale (sia esso di estrazione principalmente territoriale od ospedaliera) l'artefice principale della gestione della cardiopatia ischemica, durante tutta la sua lunga storia naturale.

La gestione del paziente con cardiopatia ischemica cronica nel territorio: nuove opportunità terapeutiche dalle Linee Guida ESC

*Management of the patient with chronic ischemic heart disease:
new therapeutic opportunities from ESC guidelines*

Renato Nami^{1*}, Enrico Orsini^{2*}, Igor Monducci³, Antonio Vittorio Panno⁴,
Vincenzo Romano⁵, Giovanni Battista Zito⁶, Pasquale Perrone Filardi⁷

¹ *Docente di Cardiologia, Università degli Studi di Siena,*

Consigliere Nazionale ANCE-Cardiologia del Territorio; () Co-primo Autore*

² *Dirigente U.O. Malattie Cardiovascolari 1 Universitaria, Dipartimento Cardioracico e Vascolare,
Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, Membro Comitato Scientifico ARCA; (*) Co-primo Autore*

³ *Specialista in Cardiologia, Reggio Emilia, Membro Comitato Scientifico ARCA*

⁴ *Specialista in Cardiologia, Casteldaccia (PA), Vice-Presidente ANCE-Cardiologia del Territorio*

⁵ *Docente di Cardiologia, Università degli Studi "Federico II" di Napoli, Presidente SICEX
(ANCE-Cardiologia del Territorio)*

⁶ *Specialista in Cardiologia, Pompei (NA), Presidente ARCA*

⁷ *Professore Associato di Cardiologia, Direttore Scuola di Specializzazione*

in Malattie dell'Apparato Cardiovascolare, Università degli Studi "Federico II" di Napoli

Abstract

Questo documento, congiuntamente promosso da due Società Scientifiche Nazionali, l'ARCA e l'ANCE, che riuniscono prevalentemente Cardiologi che operano nel territorio, richiama l'attenzione della classe medica su un tema molto vasto e complesso, quello della cardiopatia ischemica cronica. Questa patologia, la cui prevalenza è in aumento e di grande rilevanza sociale, identifica un gruppo molto eterogeneo di pazienti dal punto di vista sia clinico sia prognostico. Pertanto, in questa popolazione di pazienti, è necessario intervenire con una corretta stratificazione del rischio, per poter prendere la decisione terapeutica più appropriata, conservativa o interventistica. Inoltre, dato che più della metà dei pazienti con angina cronica, nonostante il trattamento, è ancora sintomatica, le recenti Linee Guida della Società Europea di Cardiologia (ESC) del 2013 sulla gestione della cardiopatia ischemica cronica, suggeriscono un interessante approccio terapeutico, rappresentato da nuove molecole antianginose, come ivabradina e ranolazina. Infatti, questi farmaci vengono considerati, attualmente, di fondamentale importanza nell'armamentario farmacologico per il trattamento della cardiopatia ischemica cronica, alla luce soprattutto della crescente mole di evidenze clinico-scientifiche a loro supporto che ne hanno suffragato il beneficio dell'utilizzo nell'ambito del controllo sintomatologico della cardiopatia ischemica cronica. Purtroppo, attualmente, per alcuni di questi nuovi farmaci, e in particolare per ranolazina, vi sono sul territorio nazionale notevoli difficoltà per la prescrizione da parte dei medici e dei cardiologi del territorio, per le difficoltà di accesso alle cure non solo tra le varie Regioni, ma anche tra le varie Aziende Sanitarie Locali relativamente ai Piani Terapeutici e agli Enti prescrittori. Pertanto, è auspicabile che nell'immediato futuro, la classe medica possa disporre di tutti gli strumenti terapeutici più innovativi, indipendentemente dall'area geografica di appartenenza, allo scopo di ridurre la sintomatologia e gli eventi coronarici dei pazienti con angina cronica e di migliorare, quindi, la loro prognosi, aspettativa e qualità di vita.

Parole chiave: angina pectoris, cardiopatia ischemica, cardiopatia ischemica cronica, linee guida ESC 2013, farmaci antianginosi, rivascolarizzazione coronarica

This document, jointly promoted by two National Scientific Societies, ARCA and ANCE, gathers cardiologists mainly operating in the territory. It focuses the medical class on a very large and complex topic, such as chronic ischemic heart disease. With

its increasing prevalence and great social relevance, this disease identifies a very heterogeneous group of patients from both clinical and prognostic point of view. Therefore, in this patient's population, it is essential to consider a correct risk stratification in order to take the most appropriate therapeutic decision, either conservative or interventional. In addition, given that more than half of patients with chronic angina are still symptomatic despite treatment, the recent Guidelines of the European Society of Cardiology (ESC) 2013 on the management of chronic ischemic heart disease suggest an interesting therapeutic approach, including new antianginal molecules, such as ivabradine and ranolazine. They, currently, are considered as a fundamental part of the chronic ischemic heart disease's pharmacological treatment. This is especially due to the growing body of clinical and scientific evidences supporting their use for managing chronic ischemic heart disease's signs and symptoms. Actually, especially for ranolazine, substantial prescription complications are observed on the national territory. This is probably due to a different access to care existing not only among regions, but also among different Local Health Units (ASL), concerning therapeutic plans and prescribing authorities.

Therefore, in order to reach a better chronic ischemic heart disease's management, including coronary symptoms and events, it is essential for the medical class access to the most innovative tools, regardless of the geographic location. This would certainly lead to improve patient's prognosis and quality of life.

Key words: angina pectoris, myocardial ischaemia, stable coronary artery disease, 2013 ESC guidelines, anti-ischaemic drugs, coronary revascularization

PREVALENZA E CAUSE DELLA CARDIOPATIA ISCHEMICA CRONICA CON IMPATTO SULLA QUALITÀ DI VITA

Prevalenza della cardiopatia ischemica cronica

La cardiopatia ischemica cronica stabile (*stable coronary artery disease*, SCAD), insieme alle sindromi coronariche acute, costituisce il quadro clinico più frequente della cardiopatia ischemica. Tale patologia ha notevoli ripercussioni sulla qualità della vita del paziente sotto il profilo sia fisico sia psicologico. In entrambi i sessi la SCAD ha una prevalenza che aumenta con l'età. Negli uomini varia dal 4-7% tra i 45-54 anni fino al 12-14% tra i 65-84 anni e nelle donne varia dal 5-7% al 10-12% rispettivamente¹. In particolare, la prevalenza di SCAD risulta più elevata nelle donne di media età, rispetto agli uomini di pari età, probabilmente, per la quota maggiore, nelle donne in questa fascia di età, della cardiopatia ischemica funzionale, rappresentata principalmente dall'angina microvascolare².

La prevalenza di SCAD è in continuo aumento grazie anche alla crescita della vita media delle popolazioni del mondo occidentale con un incremento quasi del 50% nell'ultimo secolo. Oltre all'aumento dell'età media della popolazione, la prevalenza della SCAD è in progressivo aumento per il declino di mortalità

per eventi coronarici acuti, con conseguente aumento dei soggetti che passano a una fase di stabilità, l'incremento di alcuni fattori di rischio cardiovascolari (CV) quali il diabete mellito e il miglioramento della diagnostica strumentale e, in particolare, il diffondersi di tecniche non invasive per lo studio dell'anatomia coronarica³. Di rilevanza sociale è il problema della morbilità della SCAD in quanto necessita di trattamenti e valutazioni spesso in regime di ricovero costringendo i pazienti a temporanea inabilità e a deterioramento della qualità di vita.

Nella SCAD il rischio di eventi fatali è notoriamente basso: la mortalità stimata è dell'1,5-2% a un anno e quello di infarto non fatale dell'1% per anno. Comunque, a questo proposito, le stime riportate in letteratura sono però quasi sempre inferiori alla realtà, perché non tengono conto dei soggetti asintomatici ma con malattia coronarica, dei pazienti che hanno manifestazioni cliniche di ischemia in assenza di malattia coronarica, dei pazienti che hanno una malattia coronarica nota ma manifestazioni cliniche diverse dall'angina, come per esempio lo scompenso cardiaco a funzione ventricolare sinistra conservata. Inoltre, la SCAD è una condizione che identifica un gruppo estremamente eterogeneo di pazienti, non solo in termini sintomatologici, ma anche prognostici. Diventa quindi di fondamentale importanza, in questa popolazione di pazienti, la stratificazione del rischio per poter prendere la decisione terapeutica più appropriata, conservativa o interventistica.

Cause della cardiopatia ischemica cronica

L'aterosclerosi (ATS) coronarica è di gran lunga la causa più frequente di SCAD. Numerosi studi epidemiologici, condotti negli ultimi venticinque anni, hanno consentito di individuare alcune variabili individuali che si associano a un maggior rischio di malattia; queste variabili sono state definite fattori di rischio coronarico, condizioni che predispongono allo sviluppo dell'ATS in generale, a livello coronarico in particolare, favorendo il danno endoteliale e, quindi, l'insorgenza e sviluppo della placca ATS⁴. Tali fattori si classificano in fattori di rischio CV modificabili e non modificabili.

Fattori di rischio CV modificabili, in quanto possono essere corretti, con modificazioni dello stile di vita e se necessario con trattamento farmacologico:

- dislipidemia;
- iperglicemia;
- fumo di sigaretta;
- ipertensione arteriosa;
- eccesso ponderale;
- sedentarietà.

Fattori di rischio CV non modificabili, in quanto non correggibili:

- familiarità;
- sesso maschile;
- età;
- storia di precedenti eventi coronarici.

Più recentemente sono state identificate altre condizioni che possono favorire l'aterosclerosi, ma relativamente alle quali le evidenze scientifiche sono decisamente minori. Queste condizioni, definite *fattori di rischio emergenti*, comprendono:

- iperomocistenemia;
- alti valori di Lp(a);
- deficit di estrogeni;
- iperfibrinogenemia;
- alti valori fattore VII;
- iperviscosità ematica;

- leucocitosi;
- alti valori di proteina C reattiva;
- microalbuminuria;
- *Chlamydia pneumonie*;
- *Helicobacter pylori*.

Fisiopatologia dell'ischemia miocardica

In condizioni basali il cuore consuma circa 6,5-10 ml/min di ossigeno per ogni 100 g di tessuto. Tale dispendio serve: 3-5% per l'attività elettrica, 20% per il mantenimento dell'integrità cellulare, 72-75% per l'attività contrattile. A livello miocardico per l'elevata estrazione di O₂ (circa il 70%), l'unico meccanismo di compenso in caso di aumentato fabbisogno di O₂ è rappresentato da un proporzionale aumento del flusso coronarico, determinato da una vasodilatazione del distretto coronarico arteriolare (vasi di resistenza). La capacità massima di vasodilatazione secondaria a uno stimolo metabolico è definita riserva coronarica.

I fattori che regolano il circolo coronarico si distinguono in anatomici, metabolici, meccanici e neurogeni⁴.

Fattori anatomici - I vasi coronarici possono essere suddivisi in vasi di conduttanza (grossi rami epicardici e loro diramazioni) e vasi di resistenza (rami intramiocardici e arteriole). Le resistenze coronariche sono regolate da fattori estrinseci (azione compressiva del miocardio ventricolare) e da fattori intrinseci (di natura neuro-ormonale, miogena e metabolica).

Fattori metabolici - L'aumento della richiesta metabolica del miocardio determina idrolisi di ATP e conseguente liberazione di adenosina nell'interstizio. L'adenosina induce una vasodilatazione (antagonizzando l'ingresso dello ione calcio all'interno delle cellule muscolari lisce) soprattutto a livello dei vasi di resistenza, con un conseguente aumento del flusso coronarico proporzionale all'aumento delle richieste metaboliche. L'adenosina non è la sola sostanza implicata nel processo (il sistema degli eicosanoidi, l'attività nitrossido sintetasi), ma è verosimilmente la principale.

Fattori meccanici - Il flusso coronarico si attua soprattutto in diastole poiché in sistole i rami intramurali vengono virtualmente occlusi dalla contrazione ventricolare. Ne consegue che la tachicardia predispone allo sviluppo di ischemia, poiché accorcia il tempo di diastole. Gli strati subendocardici sono generalmente i più esposti all'ischemia, soprattutto perché maggiormente esposti alla pressione diastolica endocavitaria.

Fattori neurogeni - Le arterie coronarie sono innervate dal sistema nervoso autonomo (SNA). La stimolazione dal ganglio stellato (ortosimpatico) determina vasodilatazione (mediata dai recettori beta-adrenergici), ma al contempo anche un aumento della contrattilità e della frequenza cardiaca. Il blocco recettoriale beta induce la comparsa di effetti alfa-mediati (vasocostrizione). I fattori che intervengono nella genesi dell'ischemia miocardica sono la riduzione del flusso coronarico e l'aumento del consumo miocardico di ossigeno (MVO_2).

Riduzione del flusso coronarico

Una lesione aterosclerotica di un ramo epicardico determina a valle della stenosi una caduta di pressione proporzionale alla riduzione del calibro vasale. Il gradiente pressorio che si crea stimola la dilatazione dei vasi di resistenza, allo scopo di mantenere un flusso adeguato in condizioni basali (tale meccanismo è, per esempio, alla base del quadro clinico dell'angina stabile). Se la stenosi riduce la sezione del ramo epicardico di oltre l'80%, si ha una riduzione del flusso coronarico anche in condizioni basali; in questa situazione l'albero coronarico impegna gran parte della sua "riserva" per mantenere un apporto metabolico adeguato.

Aumento del consumo miocardico di ossigeno

Un aumento della richiesta di O_2 viene soddisfatto solo dal proporzionale aumento del flusso coronarico. In caso di aumento delle richieste metaboliche, il circolo coronarico può non essere più in grado di far fronte

alle richieste, con comparsa di ischemia. L'ischemia interessa inizialmente gli strati subendocardici. Una modulazione del tono coronarico legato a fattori neuromorali può modificare temporaneamente la riserva coronarica; questo spiega la variabilità della soglia ischemica che abitualmente si osserva in clinica anche nello stesso soggetto.

Quadri clinici della cardiopatia ischemica cronica

Le manifestazioni cliniche della SCAD sono l'angina stabile e la cardiopatia ischemica silente. A sua volta, l'angina stabile è una sindrome caratterizzata da:

- costanza e ripetibilità dell'evento patogenetico;
- stabilità clinica;
- bassa incidenza di eventi maggiori a breve e medio termine (morte improvvisa, infarto miocardico).

Differenti meccanismi sono alla base delle varie manifestazioni e quadri clinici della SCAD⁵. Questi meccanismi, potendo intervenire da soli o in combinazione, comprendono:

- stenosi critica di una placca coronarica in sede epicardica;
- spasmo focale o diffuso di un'arteria coronarica con o senza placca ATS;
- disfunzione microvascolare;
- disfunzione ventricolare sinistra (VS), causata da precedente necrosi acuta miocardica e/o ibernazione (cardiomiopatia ischemica);
- cardiopatia ischemica silente (con o senza disfunzione VS).

Cardiopatia ischemica cronica e qualità di vita

Nella gestione dei pazienti con angina stabile, gli obiettivi del cardiologo sono l'incremento della quantità e qualità della vita, la riduzione dei sintomi e il miglioramento della prognosi con riduzione degli eventi cardiovascolari acuti. Sicuramente, in tali

pazienti, sarà opportuno impostare una terapia medica adeguata al fine di prevenire la progressione della malattia, mantenendo controllati i valori di pressione arteriosa e di colesterolemia, oltre che consigliare una modificazione dello stile di vita, privilegiando l'esercizio fisico aerobico e la dieta. Da ricordare l'acronimo ABCDE (figura 1) in prevenzione cardiovascolare secondaria⁶.

Tuttavia, secondo i dati pubblicati dall'*Euro Heart Survey* sull'angina stabile⁷, la maggior parte dei pazienti con SCAD (59%), pur assumendo due o più farmaci anti-anginosi, continua – in larga parte – a soffrire di episodi di ischemia miocardica con conseguente ridotta qualità della vita. In realtà, il meccanismo d'azione dei farmaci tradizionali anti-ischemici, tra cui beta-bloccanti, calcio-antagonisti e nitrati, è quello di diminuire la domanda miocardica di ossigeno, esercitando specifici effetti emodinamici. Come è noto, i beta-bloccanti riducono il consumo miocardico di ossigeno sia a riposo sia sotto sforzo, riducendo la contrattilità miocardica, la pressione arteriosa e la frequenza cardiaca (FC). Nonostante la riduzione della FC a riposo e sotto sforzo, l'apporto di O₂ viene solo modestamente aumentato dall'allungamento della diastole, in quanto il blocco dei beta-recettori a livello delle arteriole di resistenza tende a produrre una riduzione della vasodilatazione che fisiologicamente si associa a un'aumentata richiesta miocardica di O₂⁸. I nitroderivati riducono il consumo miocardico di O₂, riducendo il ritorno venoso e le resistenze periferiche, e aumentano il flusso coronarico, riducendo la pressione telediastolica del VS e il tono delle arteriole coronariche di resistenza.

La loro somministrazione, però, causa tachicardia riflessa che aumenta il consumo miocardico di O₂; pertanto vanno somministrati sempre in associazione a un farmaco che riduce la frequenza cardiaca³. Anche l'impiego dei calcio-antagonisti non-diidropiridinici nei pazienti con SCAD è rivolto a ridurre la FC e la contrattilità miocardica. Purtroppo sia i beta-bloccanti sia i calcio-antagonisti, che riducono la frequenza cardiaca, hanno azioni farmacologiche "non selettive" e la loro azione anti-ischemica è limitata dall'attivazione di sistemi bio-umoral e/o recetto-

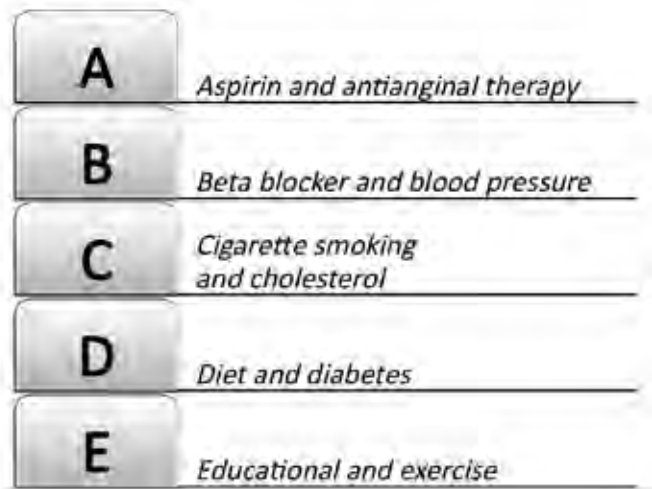


Figura 1 - Elementi dell'approccio ABCDE nell'ambito della prevenzione cardiovascolare secondaria.

riali correlati alla loro stessa azione farmacologica, quali il sistema renina-angiotensina per i calcio-antagonisti o la slatentizzazione dei recettori adrenergici alfa per i beta-bloccanti³. Inoltre, nei pazienti con angina cronica, l'uso di più farmaci tradizionali antianginosi è limitato dai loro possibili effetti collaterali. Per esempio, l'uso dei beta-bloccanti è stato correlato al peggioramento del controllo glicemico nei pazienti diabetici e la frequente coesistenza di condizioni di comorbidità (dislipidemia, BPCO, disfunzione autonoma e ATS periferica) possono rappresentare un'ulteriore limitazione all'impiego di questi farmaci.

Pertanto, le nuove linee guida ESC sulla gestione della SCAD riconsiderano il ruolo terapeutico di nuove molecole antianginose, come ranolazina e ivabradina, suggerendone l'impiego come farmaci da utilizzare nei pazienti sintomatici in aggiunta o in sostituzione (in caso di intolleranza/controindicazioni) a beta-bloccanti e/o calcio-antagonisti⁵. Pertanto, alla luce di queste considerazioni, anche la gestione dei pazienti con SCAD sul territorio non può prescindere dai moderni approcci terapeutici attualmente disponibili, rivolti a un'ottimizzazione della terapia antianginosa, con evidente riduzione dei sintomi, degli effetti collaterali, e quindi, con un sostanziale miglioramento della qualità di vita.

STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO SECONDO LE LINEE GUIDA ESC 2013: SCELTA MEDICA O RIVASCOLARIZZAZIONE

Stratificazione del rischio

La prognosi a lungo termine del paziente con cardiopatia ischemica cronica (SCAD) è correlata a diversi fattori quali: variabili cliniche e demografiche, funzione ventricolare sinistra, risultato di stress test e anatomia coronarica valutata angiograficamente. La stratificazione del rischio si rende necessaria per identificare i pazienti ad alto rischio di eventi CV che potrebbero trarre beneficio da una rivascularizzazione al di là della sola riduzione della sintomatologia anginoso. Una logica sequenza di valutazione del rischio CV (figura 2) dovrebbe essere:

- stratificazione del rischio basata sulla valutazione clinica;
- stratificazione del rischio basata sulla funzione ventricolare sinistra;
- stratificazione del rischio basata sul risultato di stress test;
- stratificazione del rischio basata sull'anatomia coronarica.

Nelle ultime linee guida⁴, sono considerati ad alto rischio pazienti con una mortalità annuale >3%, pazienti a basso rischio quelli con mortalità annuale <1% e pazienti a rischio intermedio quelli con mortalità annuale ≥1%, ma ≤3%.

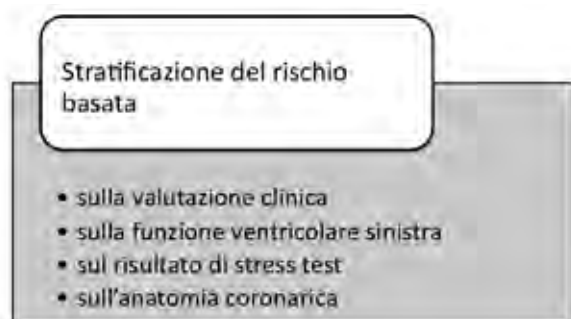


Figura 2 - Paziente affetto da cardiopatia ischemica cronica: sequenza di valutazione del rischio cardiovascolare.

Stratificazione del rischio basata sulla valutazione clinica

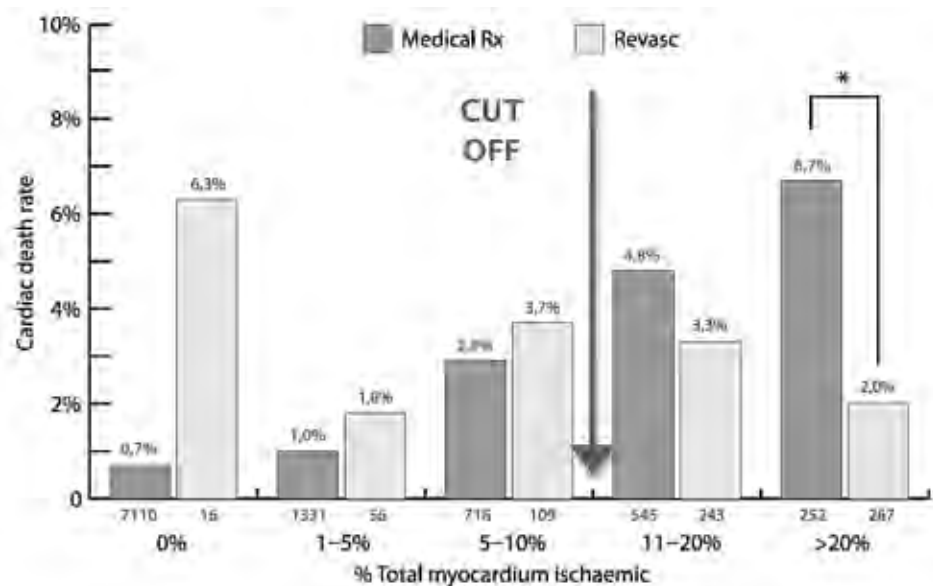
La storia clinica e l'esame obiettivo del paziente possono fornirci importanti informazioni prognostiche. Nei pazienti con cardiopatia ischemica cronica ipertensione, diabete, fumo di sigaretta e ipercolesterolemia (non trattata o non a target nonostante la terapia) sono predittivi di eventi avversi⁹, così come età, insufficienza renale cronica, arteriopatia periferica¹⁰, pregresso infarto miocardico acuto (IMA) e modalità di insorgenza/severità della sintomatologia anginoso, in particolare se non ben controllata dalla terapia¹¹.

Stratificazione del rischio basata sulla funzione ventricolare sinistra

La funzione ventricolare sinistra (LVEF) è certamente il più potente predittore di sopravvivenza a lungo termine. Nei pazienti con SCAD quando si riduce la LVEF, la mortalità aumenta come già messo in evidenza dal registro CASS¹². Per questo motivo un paziente con una LVEF <50% rimane sempre ad alto rischio (mortalità annuale >3%) indipendentemente dalla coesistenza di altri fattori di rischio. Nei pazienti con LVEF ridotta (<50%) è quindi di fondamentale importanza escludere la presenza di stenosi coronariche potenzialmente ischemizzanti¹³. Per tale motivo nella stratificazione del rischio si raccomanda di utilizzare sempre una metodica di *stress imaging* accanto al semplice ECG da sforzo.

Elettrocardiogramma da sforzo - La prognosi dei pazienti con basso rischio clinico di coronaropatia con ECG da sforzo normale è eccellente¹⁴. In uno studio che prendeva in considerazione pazienti ambulatoriali, il 37% dei quali a basso rischio di eventi CV, sottoposti a ECG da sforzo¹⁵, solo l'1% avrebbe presentato successivamente una malattia del tronco comune o morte CV entro i tre anni. Proprio per questo motivo, nella fase iniziale della stratificazione del rischio, è consigliabile utilizzare tale metodica, indirizzando alla coronarografia (CNG) solo i pazienti ad alto rischio. Ricordiamo che i *marker* prognostici, oltre all'ischemia

Figura 3 - 2013 ESC Guidelines on the management of stable coronary artery disease (modificata da 5). È evidente dalla figura che soltanto quando l'area ischemica è superiore al 10% del miocardio, gli interventi di rivascolarizzazione sono in grado di ridurre la mortalità cardiaca rispetto alla terapia medica; al contrario, quando l'estensione dell'ischemia è inferiore al 10% la terapia medica è superiore alla rivascolarizzazione.



stress-inducibile (ECG e clinica), includono anche la capacità funzionale del paziente e la risposta pressoria.

Stratificazione del rischio mediante metodiche di stress imaging

ECO-stress (ergometrico o farmacologico) - La metodica di ECO-stress è in grado di stratificare correttamente i pazienti per il rischio di futuri eventi CV¹⁶. La metodica, nei pazienti che presentano un test negativo, possiede anche un eccellente valore predittivo negativo (morte o IMA <0,5%/anno). Nei pazienti con contrattilità basale del VS entro i limiti, il rischio di eventi futuri incrementa proporzionalmente alla comparsa, durante il test, di estensione e severità delle anomalie di contrattilità parietale. I pazienti che durante il test presentano anomalie di contrazione stress-inducibili in tre o più dei 17 segmenti del modello standardizzato del VS dovrebbero essere considerati ad alto rischio di eventi (mortalità annuale >3%) e, pertanto, dovrebbero essere inviati all'esecuzione di una CNG¹⁷.

Scintigrafia miocardica perfusionale con stress (ergometrico o farmacologico) - La scintigrafia miocardica perfusionale (single photon emission computed tomography, SPECT) è una metodica utile nella stratificazione non-invasiva del rischio CV, consentendo di identificare

rapidamente i pazienti ad alto rischio CV (morte o IMA). Studi eseguiti su un ampio numero di pazienti hanno dimostrato infatti che una scintigrafia con stress entro i limiti si correla a una mortalità CV o IMA <1%/anno, considerata normale nella popolazione generale. Pazienti con difetti di perfusione reversibili >10% del miocardio ventricolare totale (due o più dei 17 segmenti) rappresentano invece un gruppo a elevato rischio di eventi CV¹⁸ da sottoporre rapidamente a esame CNG.

Stratificazione del rischio di eventi in base all'anatomia coronarica

Anche in mancanza di studi randomizzati, da ampi registri è noto che la rivascolarizzazione miocardica è in grado di ridurre la mortalità CV e per tutte le cause solo nei pazienti con ischemia documentata che interessi più del 10% del miocardio ventricolare¹⁹. Al contrario, la rivascolarizzazione può incrementare la mortalità nei pazienti con ischemia che interessi meno del 10% del miocardio VS. Pazienti con area ischemica interessata più del 10% trattati con sola terapia medica hanno un incremento del rischio di morte CV maggiore del 2% e di mortalità per tutte le cause maggiore del 3% (figura 3). La CNG ha un valore limitato nella definizione del significato funzionale di una lesione

stenosante. Al contrario la valutazione invasiva della riserva coronarica (*fractional flow reserve*, FFR) viene oggi considerata il *gold-standard* nella valutazione del significato fisiologico di una stenosi e uno strumento indispensabile nel *decision-making* della rivascolarizzazione miocardica²⁰. Per tale motivo nelle ultime Linee Guida sulla rivascolarizzazione miocardica²¹, l'utilizzo della FFR è stato "upgradato" in Classe 1A e, comunque, sempre raccomandato prima di eseguire un *percutaneous coronary intervention* (PCI) multivasale.

Terapia medica ottimale o rivascolarizzazione

Ricordiamo solo gli ultimi tre studi che hanno arruolato pazienti con SCAD, successivamente trattati con terapia medica ottimale (*optimal medical therapy*, OMT) o con rivascolarizzazione più OMT:

- **COURAGE** (*The Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation*) ha confrontato PCI + OMT vs. sola OMT in pazienti con SCAD e lesioni coronariche trattabili con PCI. L'*end-point* primario, mortalità per tutte le cause o IMA non fatale, non evidenziava differenze sostanziali fra i due gruppi durante un *follow-up* medio di 4,6 anni²². Tuttavia nei pazienti sottoposti a PCI, durante un *follow-up* di tre anni, vi era una significativa riduzione della sintomatologia.
- **BARI-2D** (*Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes*) ha confrontato PCI + OMT vs. sola OMT in pazienti con SCAD e diabete mellito di tipo 2²³. Nei due gruppi di trattamento, nel *follow-up* di cinque anni, non vi erano differenze sostanziali per quanto riguardava il rateo di mortalità, IMA o *stroke*.
- **FAME-2** (*Fractional Flow Reserve vs. Angiography for Multivessel Evaluation*) ha confrontato pazienti con stenosi coronariche funzionalmente significative (FFR $\leq 0,80$) assegnati mediante randomizzazione a PCI FFR-guidata più OMT, o sola OMT²⁴. Lo studio è stato interrotto anticipatamente dal *Data Safety Monitoring Board* per una riduzione altamente significativa di nuovi ricoveri ospedalieri o di rivasco-

larizzazione urgente nel gruppo FFR $\leq 0,80$ -PCI paragonato al gruppo FFR $\leq 0,80$ -OMT. Non ci sono, però, state differenze nel rateo di mortalità o IMA fra le due strategie di trattamento.

Conclusioni

La OMT è più sicura nel breve periodo ed è sicura come la rivascolarizzazione (mortalità a cinque anni) nei pazienti a basso rischio arruolati nei trial in precedenza ricordati (COURAGE, BARI-2D, FAME-2). Nei pazienti a basso rischio, con SCAD, la prima opzione terapeutica dovrebbe quindi essere sempre la OMT. L'ipotesi di scegliere un approccio invasivo prima di aver eseguito una CNG, e non successivamente (come nel COURAGE e nel BARI-2D), viene attualmente testata nel trial ISCHEMIA (*International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches*) nel quale i pazienti vengono randomizzati a OMT o rivascolarizzazione, sul riscontro, durante uno stress test, di un'estesa area ischemica, prima di aver eseguito una CNG.

In ogni caso, nei pazienti con SCAD, cardiologo e chirurgo dovrebbero essere più "conservativi" riguardo alle scelte di rivascolarizzazione, specialmente in quei pazienti che presentano elevate difficoltà procedurali, in quelli solo modestamente sintomatici, senza la dimostrazione di un'estesa ischemia inducibile e, in particolare, come spesso accade nella pratica clinica quotidiana, quando l'OMT non è stata testata sufficientemente a lungo.

LE INNOVAZIONI FARMACOLOGICHE NELLA TERAPIA DELLA CARDIOPATIA ISCHEMICA CRONICA

Introduzione

Il trattamento farmacologico della cardiopatia ischemica cronica ha due obiettivi generali: da un lato il miglioramento della prognosi, cioè la ridu-

zione della mortalità e degli eventi cardiovascolari; dall'altro lato il miglioramento della qualità di vita, inteso in primo luogo come libertà dai sintomi. Adottando questa distinzione, le ultime linee guida ESC⁵ hanno classificato i farmaci attualmente a disposizione in due gruppi: terapia farmacologica volta a ridurre la mortalità e a prevenire l'infarto miocardico (aspirina, clopidogrel, statine, ACE-inibitori); terapia farmacologica volta a ridurre il carico ischemico e alleviare i sintomi (nitroderivati, beta-bloccanti, calcio-antagonisti, ivabradina, ranolazina, trimetazidina).

In realtà questa distinzione, se rigidamente considerata, risulta per molti versi artificiosa in quanto i due aspetti del trattamento sono fra loro strettamente interconnessi. Il rallentamento della progressione dell'aterosclerosi coronarica e la prevenzione delle complicanze trombotiche, azioni tipiche dell'aspirina e delle statine, producono infatti effetti favorevoli non solo sulla mortalità e sul rischio di infarto, ma anche sulla severità e instabilità dei sintomi, e quindi sulla qualità di vita. D'altra parte, alcuni farmaci estremamente efficaci nel controllo della sintomatologia anginosa, come i beta-bloccanti, hanno dimostrato di esercitare effetti favorevoli anche sulla prognosi, soprattutto nel post-infarto²⁵. Per tali motivi, negli ultimi anni si è progressivamente diffuso il concetto di OMT. La OMT comprende un complesso di interventi sullo stile di vita, associati all'utilizzo combinato di farmaci volti a ridurre il rischio individuale e di farmaci attivi sul carico ischemico e sui sintomi. Secondo le linee guida⁵, la OMT deve comprendere almeno un agente antianginoso e i farmaci per la prevenzione degli eventi (classe I, livello di evidenza C).

Le nuove strategie terapeutiche nella cardiopatia ischemica cronica

Gli agenti antianginosi tradizionali agiscono in virtù di due meccanismi di azione fondamentali: riduzione del lavoro cardiaco e aumento della disponibilità di flusso e prevenzione degli episodi di vasocostrizione coronarica. In realtà, nonostante le moderne tecniche

di rivascularizzazione e l'impiego di dosi massimali degli agenti antianginosi classici, una quota variabile fra il 20 e il 40% dei pazienti resta persistentemente sintomatica, con angina spesso invalidante. Negli ultimi anni, una serie di farmaci dotati di caratteristiche innovative si è aggiunta al bagaglio terapeutico tradizionale della cardiopatia ischemica. Alcuni di questi nuovi agenti, come l'ivabradina, agiscono prevalentemente in senso emodinamico. Accanto a questo approccio farmacologico classico, di tipo "emodinamico", di recente è diventata disponibile la ranolazina che non modifica i parametri emodinamici (frequenza cardiaca e pressione arteriosa), ma che è in grado di modulare le alterazioni ioniche che si verificano con il fenomeno dell'ischemia.

Ivabradina

L'ivabradina è un inibitore selettivo della corrente $I_{(f)}$, responsabile della depolarizzazione diastolica delle cellule del nodo seno-atriale. Nei soggetti in ritmo sinusale, l'ivabradina riduce la frequenza cardiaca, sia a riposo sia durante sforzo, senza modificare la contrattilità miocardica, la conduzione atrio-ventricolare e la pressione arteriosa. La conseguenza emodinamica principale è quindi rappresentata dalla riduzione del lavoro cardiaco e del consumo di ossigeno. Contemporaneamente, il prolungamento della diastole migliora la perfusione coronarica, anche perché l'ivabradina, a differenza dei beta-bloccanti che inibiscono i recettori β_2 vascolari dotati di azione vasodilatatrice, non provoca vasocostrizione coronarica e mantiene inalterate le resistenze microvascolari²⁶.

L'efficacia antianginosa dell'ivabradina è stata valutata in cinque trial clinici, su oltre 4.000 pazienti con angina stabile. In uno di questi studi ivabradina, in confronto con placebo, ha migliorato significativamente il tempo di esercizio e il tempo alla comparsa di angina durante test ergometrico²⁶. Due studi di confronto, rispettivamente verso atenololo²⁷ e amlodipina²⁸, hanno dimostrato l'equivalenza di ivabradina (5 e 7,5 mg bid), rispetto al beta-bloccante e al calcio-antagonista, nel migliorare la tolleranza allo sforzo e gli episodi di angina. L'efficacia e la sicurezza

dell'associazione fra ivabradina e beta-bloccanti è stata documentata in due studi²⁹⁻³⁰. In uno di questi due studi è stata in particolare dimostrata la superiorità dell'associazione di ivabradina con basse dosi di bisoprololo rispetto all'utilizzo del beta-bloccante in monoterapia ad alto dosaggio³⁰.

Lo studio BEAUTIFUL ha infine valutato l'impatto di ivabradina sugli eventi cardiovascolari in oltre 10.000 pazienti con cardiopatia ischemica stabile e disfunzione ventricolare sinistra³¹. Nonostante l'assenza di effetti significativi sull'*end-point* primario composito costituito da mortalità cardiovascolare e ospedalizzazione per infarto o scompenso, a un'analisi *post-hoc* è stata dimostrata una riduzione significativa dei ricoveri per infarto e delle rivascolarizzazioni nel sottogruppo di pazienti trattati con ivabradina che avevano una frequenza cardiaca ≥ 70 bpm.

Tuttavia, gli effetti cardioprotettivi di ivabradina, nell'ambito della cardiopatia ischemica cronica, non sono stati confermati dai risultati dello studio SIGNIFY. In tale studio, effettuato su pazienti con frequenza cardiaca ≥ 70 bpm, cardiopatia ischemica cronica e assenza di disfunzione ventricolare, ivabradina non ha ridotto l'incidenza di morte per cause cardiovascolari e di infarto miocardico non fatale. Inoltre nel sottogruppo di pazienti con angina limitante (CCS ≥ 2) si è verificato un aumento significativo dell'*end-point* primario combinato di mortalità cardiovascolare e di infarti miocardici non fatali, aprendo nuovi dibattiti nella comunità scientifica, che rimettono in discussione la valenza cardioprotettiva della riduzione della frequenza cardiaca come obiettivo da raggiungere per ridurre gli eventi cardiovascolari nei pazienti con cardiopatia ischemica cronica con funzionalità ventricolare normale³².

Le linee guida considerano ivabradina un trattamento di seconda linea, da associare a beta-bloccanti o calcio-antagonisti, nei pazienti i cui sintomi non sono adeguatamente controllati (classe IIa, livello di evidenza B). Tuttavia, in pazienti selezionati e in caso di comorbidità o intolleranza agli agenti di prima linea (ipotensione, asma bronchiale), ivabradina è anche utilizzabile come terapia di prima scelta (classe I, livello di evidenza C).

Ranolazina

Fra i nuovi agenti entrati a far parte del bagaglio terapeutico della cardiopatia ischemica, ranolazina è il farmaco che ha maturato l'esperienza scientifica più solida e consistente. È stata approvata nel 2006 dalla *Food and Drug Administration* e nel 2008 dall'*European Medicines Agency* per il trattamento dell'angina cronica nei pazienti scarsamente controllati o intolleranti ai beta-bloccanti e/o calcio-antagonisti, ma nuove prospettive terapeutiche stanno ampliando le potenzialità di questo farmaco. Ranolazina possiede effetti antianginosi e antischemici indipendenti dalla riduzione della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa: risulta quindi un trattamento particolarmente desiderabile per quei pazienti con parametri emodinamici normali e che eventualmente già assumono altri trattamenti con azione antipertensiva o bradicardizzante. Il meccanismo dell'azione antischemica della ranolazina è ascrivibile all'inibizione della corrente tardiva del sodio (I_{Na^+}). Nel miocardio ischemico, la corrente tardiva di ingresso del sodio nella cellula è patologicamente aumentata e, per scambio con il calcio extracellulare, provoca a sua volta sovraccarico intracellulare di calcio, a cui conseguono le alterazioni di rilasciamento del miocardio ischemico, ipercontrazione tonica diastolica e quindi aumento del lavoro cardiaco e delle resistenze extravascolari diastoliche. L'inibizione della corrente I_{Na^+} , operata dalla ranolazina, previene questi effetti negativi, riducendo la tensione diastolica di parete e il conseguente aumento del consumo di ossigeno e migliorando il flusso microvascolare durante la diastole³³.

In altre parole, il peculiare meccanismo d'azione, che permette a ranolazina di agire in maniera specifica su un'alterazione caratteristica dell'ischemia, permette di ridurre lo squilibrio tra domanda (riducendo il consumo metabolico dovuto all'aumentato stress di parete in diastole) e offerta di ossigeno (aumentando la perfusione tramite la riduzione delle resistenze extravascolari) senza alterare frequenza cardiaca e pressione arteriosa.

L'efficacia antischemica e antianginosa della ranolazina è stata valutata in quattro trial multicentrici,

randomizzati, dal disegno in doppio cieco, in cui il farmaco è stato testato sia in monoterapia (trial MARISA), sia come terapia aggiuntiva a farmaci ad azione emodinamica (trial RAN080, CARISA ed ERICA). La ranolazina è stata inoltre valutata in un ampio studio di *outcome* su pazienti con sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento ST (*non-ST-elevation acute coronary syndrome*, NSTE-ACS).

Nello studio MARISA (*Monotherapy Assessment of Ranolazine In Stable Angina*), dosi incrementali di ranolazina (500, 1000, 1500 mg bid) sono state confrontate con placebo, secondo un disegno *cross-over*, in 191 pazienti con angina e ischemia da sforzo e con coronaropatia documentata. Rispetto al placebo, tutti e tre i dosaggi di ranolazina hanno significativamente migliorato, rispetto al placebo, la tolleranza allo sforzo, il tempo alla comparsa dell'angina e la soglia ischemica durante test ergometrico, con effetto dose-dipendente e in assenza di modificazioni significative della frequenza e della pressione, sia a riposo sia durante esercizio³⁴.

Come hanno confermato i risultati dei trial RAN080, CARISA ed ERICA, il trattamento con ranolazina è risultato vantaggioso nei pazienti con angina cronica anche quando utilizzata come terapia di associazione con i farmaci tradizionali (beta-bloccanti, calcioantagonisti e nitrati). Nello studio RAN080, ranolazina (400 mg a rilascio rapido tid) e atenololo (100 mg od), utilizzati in associazione a calcio-antagonisti e nitrati, hanno determinato un miglioramento statisticamente significativo, rispetto al placebo, del tempo all'esordio dell'angina, della soglia ischemica e della durata totale di esercizio. In questo studio ranolazina è stata non solo equivalente ad atenololo in termini di miglioramento della soglia anginosa e della soglia ischemica, ma addirittura superiore al beta-bloccante nel migliorare la durata totale di esercizio. Entrambi i farmaci hanno ridotto in misura sovrapponibile la frequenza degli episodi anginosi e il consumo di nitroglicerina³⁵.

Nello studio CARISA (*Combination Assessment of Ranolazine In Stable Angina*), 823 pazienti con angina e ischemia da sforzo sono stati randomizzati al trattamento con ranolazina 750 mg bid, ranolazina 1000 mg bid o placebo, in aggiunta a una terapia convenzionale

a base di atenololo 50 mg o diltiazem 180 mg o amlodipina 5 mg. Entrambi i dosaggi di ranolazina sono risultati superiori al placebo su tutti gli *end-point* testati (tolleranza allo sforzo, tempo all'esordio di angina, tempo alla comparsa di ischemia, numero di attacchi anginosi). È importante sottolineare che il dosaggio di 750 mg bid (il massimo dosaggio oggi approvato in Europa) è risultato equivalente al dosaggio superiore sugli *end-point* ergometrici³⁶.

Risultati favorevoli sono stati ottenuti anche nello studio ERICA (*Efficacy of Ranolazine in Chronic Angina*), in cui ranolazina è stata confrontata con placebo in pazienti con angina stabile già in trattamento con amlodipina 10 mg. Nei 565 pazienti inclusi nello studio, ranolazina ha ridotto, rispetto al placebo, la frequenza degli attacchi di angina e il consumo di nitroglicerina, senza variazioni significative della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa³⁷.

La ranolazina è stata infine valutata in un ampio studio di *outcome*, il MERLIN-TIMI 36 (*Metabolic Efficiency with Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-elevation acute coronary syndromes*), condotto su 6560 pazienti con NSTE-ACS³⁸. I pazienti, trattati con la terapia usuale delle sindromi coronariche acute, sono stati randomizzati a ricevere ranolazina (prima per via endovenosa, quindi per via orale al dosaggio di 1000 mg bid) o placebo e seguiti con un *follow-up* mediano di 348 giorni. Sebbene non siano emerse differenze nell'*end-point* primario composito, costituito da morte cardiovascolare, infarto non fatale e ischemia ricorrente, ranolazina ha ridotto significativamente, rispetto al placebo, l'incidenza di ischemia ricorrente. Nello studio MERLIN-TIMI 36, il 54% dei pazienti presentava una storia di angina cronica, precedente l'evento ischemico acuto. A un'analisi prespecificata condotta su questo gruppo di pazienti, l'*end-point* primario è risultato ridotto nel gruppo trattato con ranolazina, per un effetto marcato sull'incidenza di ischemia ricorrente.

Da tutti gli studi effettuati, e in particolare dall'estensione in aperto dei trial MARISA e CARISA, è emersa un'ottima sicurezza e tollerabilità a lungo termine della ranolazina, sia quando utilizzata in monoterapia sia quando associata ai farmaci emodinamici³⁹. L'effetto

collaterale potenzialmente più temibile della ranolazina, l'allungamento dell'intervallo QT, non si è mai tradotto in un rischio aumentato di aritmie ventricolari, che anzi nello studio MERLIN-TIMI 36 hanno avuto un'incidenza inferiore nei pazienti trattati con ranolazina rispetto al placebo³⁸.

Numerose analisi per sottogruppi hanno evidenziato che ranolazina mantiene la propria efficacia anche nei pazienti per i quali i farmaci emodinamici si sono dimostrati meno efficaci o meno sicuri, come gli anziani, le donne o i diabetici. Nei diabetici, in particolare, ranolazina ha migliorato il controllo glicemico, abbassato i livelli di HbA_{1c} e ridotto gli episodi di angina, come dimostrato dal recente studio TERISA⁴⁰. Un'altra sindrome ischemica in cui i farmaci antianginosi convenzionali hanno dimostrato scarsa o incostante efficacia è l'angina senza stenosi coronariche ostruttive (angina microvascolare). In questi pazienti la ranolazina ha dimostrato di costituire una promettente opzione terapeutica⁴¹⁻⁴².

La ranolazina ha dunque ricevuto consistenti evidenze di efficacia e sicurezza nel trattamento della cardiopatia ischemica cronica. Grazie ai suoi peculiari meccanismi di azione, che non incidono sulla frequenza cardiaca e sulla pressione arteriosa, ranolazina rappresenta l'agente antianginoso ideale da utilizzare in associazione con i farmaci convenzionali, nei pazienti con sintomi non controllati o ischemia resistente (classe IIa, livello di evidenza B), ma può diventare trattamento di prima linea in pazienti selezionati e in caso di comorbidità o intolleranza agli altri farmaci (classe I, livello di evidenza C).

Trimetazidina

La trimetazidina fa parte di un gruppo di agenti antischemici che non modificano il lavoro cardiaco o il flusso coronarico, ma esercitano la propria azione migliorando l'efficienza metabolica miocardica⁴³. Il meccanismo di azione della trimetazidina è rappresentato dall'inibizione dell'enzima 3-ketoacil-coenzima A-tiolasi (3-KAT) mitocondriale, che controlla la beta-ossidazione degli acidi grassi. L'ossidazione degli acidi grassi ha un'efficienza metabolica inferiore rispetto

all'ossidazione del glucosio, in quanto produce il 12% di ATP in meno per mole di ossigeno utilizzato. Questa differente efficienza energetica riveste scarsa importanza in condizioni di normalità, ma diventa critica durante ischemia. L'inibizione della 3-KAT mitocondriale, operata dalla trimetazidina, orienta la produzione energetica durante ischemia verso l'ossidazione del glucosio, più efficiente metabolicamente, e permette quindi di ottimizzare l'utilizzo dell'ossigeno, riducendo le conseguenze dell'ipossia e proteggendo i miociti dal danno ischemico⁴⁴.

L'efficacia antischemica della trimetazidina, sia in monoterapia sia come terapia di associazione con farmaci ad azione emodinamica, è stata valutata in 23 studi, generalmente di modeste dimensioni. Nello studio TRIMPOL II (**TRIM**etazidine in **POL**) l'associazione trimetazidina + metoprololo è risultata superiore al metoprololo in monoterapia nel migliorare la tolleranza allo sforzo, la soglia ischemica e altri *end-point* ergometrici e clinici⁴⁵. Una metanalisi di questi studi, comprendente 1378 pazienti, ha dimostrato che la trimetazidina, in confronto con placebo, è in grado di migliorare la tolleranza allo sforzo e di diminuire la frequenza degli episodi anginosi e il consumo di nitroglicerina⁴⁶. La sicurezza di associazione fra un agente metabolico come la trimetazidina e i farmaci ad azione emodinamica è stata in particolare dimostrata in alcuni sottogruppi di pazienti, fra cui gli anziani, i diabetici, i pazienti con angina persistente dopo rivascolarizzazione, i pazienti con disfunzione ventricolare sinistra o scompenso cardiaco e durante trattamento con inibitori della fosfodiesterasi-5.

La trimetazidina non è mai stata valutata in studi di *outcome* sufficientemente ampi. Sia per questo motivo sia per la limitata consistenza numerica dei trial di efficacia, spesso non controllati o dal disegno incerto, nel 2012 l'*European Medicines Agency* ha ribadito che il trattamento con trimetazidina deve essere ristretto alla terapia di associazione in pazienti non adeguatamente controllati o intolleranti agli altri farmaci. Secondo le linee guida attuali la trimetazidina può essere presa in considerazione solo come trattamento di seconda linea, con classe di raccomandazione IIb e livello di evidenza B⁵.

La scelta della terapia

Nella cardiopatia ischemica cronica, la gestione a lungo termine dell'OMT è affidata principalmente al cardiologo ambulatoriale e deve essere individualizzata nel singolo paziente sulla base di criteri che tengano in considerazione il profilo di rischio, la patogenesi prevalente della sindrome ischemica, l'intensità dei sintomi e la severità del carico ischemico, oltre ad altre variabili importanti quali la funzione cardiaca, le comorbidità e la tolleranza individuale ai farmaci.

In particolare, la patogenesi dell'ischemia è un punto critico per la scelta del trattamento antianginoso. La cardiopatia ischemica è infatti una sindrome multifattoriale, anche in pazienti apparentemente omogenei come quelli con angina stabile. È ovvio infatti che l'angina a soglia fissa, l'angina a soglia variabile, l'angina mista e l'angina spontanea hanno alla base meccanismi patogenetici ampiamente variabili, che non possono essere trattati con gli stessi farmaci in tutti i pazienti.

Un'attenta valutazione del quadro clinico e l'analisi critica dei risultati di semplici esami quali l'ECG dinamico e il test da sforzo rappresentano utili strumenti per il riconoscimento della patogenesi dell'ischemia e per la selezione della terapia. I beta-bloccanti sono da considerarsi di prima scelta nei pazienti con angina da sforzo a soglia relativamente fissa, in cui l'ischemia è sostenuta da aumento del lavoro cardiaco e il ruolo della vasocostrizione coronarica è probabilmente secondario. I calcio-antagonisti e i nitroderivati sono invece da preferire nelle forme di angina a soglia ampiamente variabile, nelle forme miste e nell'angina spontanea.

L'ECG dinamico e l'ECG da sforzo sono in grado di fornire preziose informazioni circa la patogenesi dell'ischemia nel singolo paziente. L'assenza di incremento o minime variazioni della frequenza cardiaca alla comparsa degli episodi di ischemia transitoria rilevati con registrazioni Holter o un'ampia variabilità della tolleranza allo sforzo e della soglia ischemica (doppio prodotto alla comparsa del sottoslivellamento ST) durante test ergometrici multipli sono indicativi di forme anginose in cui la vasomotricità coronarica

riveste un ruolo preminente. In queste forme trovano indicazione elettiva i calcio-antagonisti e i nitroderivati.

Le recenti Linee Guida ESC del 2013 sulla gestione della cardiopatia ischemica cronica invitano a riconsiderare l'utilizzo routinario dei nitrati a lunga durata d'azione, in quanto possono causare disfunzione endoteliale e, dal punto di vista della maneggevolezza d'uso, presentano aspetti critici legati al fenomeno della tolleranza che si presenta quando sono utilizzati per un periodo di tempo prolungato, senza intervalli liberi dal farmaco⁵. La modalità di utilizzo intermittente di un farmaco può avere ripercussioni sul grado di *compliance* alla terapia, in qualsiasi contesto assistenziale, e in maggior misura a livello ambulatoriale territoriale. Il paziente con sintomi anginosi, inoltre, spesso tende a limitare le proprie attività quotidiane per non incorrere negli episodi di angina, e risulta quindi difficile da parte del medico valutare il reale carico sintomatologico del paziente con angina cronica. Fondamentale risulta, quindi, un'attenta attività di monitoraggio e rivalutazione del paziente e della sintomatologia, da parte del cardiologo del territorio, particolarmente sui pazienti che assumono i nitrati a lunga durata d'azione.

Le indicazioni a una terapia polifarmacologica, con associazione di due o tre farmaci antianginosi, sono generalmente motivate dalla persistenza e resistenza dei sintomi o da un carico ischemico particolarmente severo. L'associazione di più agenti emodinamici non sempre è efficace e sicura, in particolare nei pazienti anziani o con comorbidità e in caso di ipotensione, bradicardia, disturbi di conduzione e compromissione della funzione cardiaca. I nuovi agenti antianginosi, come l'ivabradina e, in particolare, i farmaci che riducono l'ischemia senza agire sui parametri emodinamici, come ranolazina, offrono oggi l'opportunità di poter utilizzare una politerapia antianginosa, che generalmente è ben tollerata e la cui efficacia è stata confermata dalle evidenze scientifiche. I nuovi agenti antischemici costituiscono inoltre opzioni terapeutiche importanti nei pazienti intolleranti ai farmaci tradizionali o nelle forme cliniche, come l'angina a coronarie normali, in cui i farmaci emodinamici hanno spesso dato risultati deludenti.

ACCESSO ALLE CURE

Difformità nell'accesso alle cure tra Regioni

I servizi sanitari dovrebbero garantire eguale accesso a ognuno, senza discriminazioni sulla base delle risorse finanziarie del luogo di residenza, del tipo di malattia o del momento di accesso al servizio. La situazione che abbiamo oggi in Italia sembra purtroppo muoversi in tutt'altre direzioni. Il federalismo ha di fatto vanificato tali aspettative, introducendo nel campo della sanità delle differenze sostanziali tra Regioni in termini di erogazione dei servizi sanitari e di gestione delle risorse economiche. La sanità non può essere affidata a ventuno "stati" autonomi che non comunicano con lo Stato e con uno Stato che non comunica con loro, considerando che la Carta Europea dei Diritti del Malato prevede, all'art. 2, che ogni individuo abbia "il diritto di accedere ai servizi sanitari che il suo stato di salute richiede".

La disparità tra i diversi sistemi sanitari regionali appare maggiormente evidente in alcuni settori. Mentre nel settore ospedaliero, pur con delle lievi differenze regionali, vi è una sostanziale omogeneità e quindi viene erogata a tutti i cittadini, residenti e non, un'uguale assistenza ospedaliera, nel settore della erogazione dei farmaci vi sono profonde differenze tra regioni e talora tra le ASL della medesima regione.

Difformità nell'accesso alle cure riguardo ai Piani Terapeutici e agli Enti Prescrittori

Per quanto attiene l'accesso alle terapie farmacologiche, le difformità, che in passato erano orientate al governo del comportamento prescrittivo, sono aumentate esponenzialmente anche attraverso il maggiore impiego di strumenti di controllo della spesa sanitaria, quali l'utilizzo del ticket, di percorsi distributivi del farmaco (DPC o diretta), di primo ciclo terapeutico fornito dagli ospedali, di utilizzo del prezzo di rife-

rimento per la molecola, del limite prescrittivo per ricetta e del trasferimento in classe C, che in alcuni casi possono addirittura variare all'interno della stessa Regione (tabella 1).

Difformità di giudizio sulla prescrivibilità dei farmaci tra Enti Nazionali e Internazionali ed Enti Regionali

Tuttavia, se è vero che i governi regionali possono controllare l'accesso e la qualità delle cure, gli stessi non dovrebbero avere autorità, come invece avviene, sull'indicazione prescrittiva e sull'autorizzazione dei farmaci. Le uniche autorità con questi poteri dovrebbero essere l'*European Medicines Agency* (EMA), per le autorizzazioni dei farmaci da immettere in commercio sul territorio Europeo, e l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), per quanto riguarda l'Italia. La commissione tecnico-scientifica dell'AIFA valuta l'applicabilità a livello nazionale delle autorizzazioni che pervengono da procedure valutate dall'EMA. Una volta autorizzato all'immissione in commercio dall'AIFA, il farmaco è disponibile per l'uso clinico, secondo le indicazioni terapeutiche definite dall'EMA e con le eventuali limitazioni poste dall'AIFA. Le Regioni non dovrebbero avere alcun potere locale di delibera sulle indicazioni cliniche e sulle modalità prescrittive dei farmaci immessi in commercio. Inoltre, poiché l'efficacia dei farmaci differisce anche all'interno della stessa classe farmacologica, le Regioni non dovrebbero avere neppure potere, in linea teorica, nel porre limitazioni volte all'uso preferenziale di alcune molecole rispetto ad altre appartenenti alla stessa classe farmacologica.

Se poi pensiamo che la spesa farmaceutica territoriale rappresenta solo il 13% della spesa sanitaria globale nazionale ed è ulteriormente in calo⁴⁷, risulta particolarmente difficile capire e giustificare l'atteggiamento di alcune Regioni, e talvolta di alcune ASL, che impongono particolari restrizioni a farmaci innovativi, particolarmente efficaci in alcune patologie cardiovascolari, creando di fatto prontuari regionali o locali con impossibilità da parte dei pazienti di trarre giovamento

Tabella 1 - Provvedimenti regionali per il contenimento della spesa sanitaria
(Rapporto OSMED periodo gennaio-settembre 2013)

	Distribuzione diretta	Distribuzione per conto	Primo ciclo	Ticket	Utilizzo del prezzo di riferimento	Limite prescrittivo: un pezzo per ricetta
Abruzzo	Sì	Sì	Sì	Sì	No	No
Basilicata	Sì	Sì	Sì		No	Sì
Bolzano	Sì	Sì	Sì	Sì	No	No
Calabria	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì
Campania	Sì	Sì	Sì		Sì	
Emilia Romagna	Sì	Sì	Sì		No	No
Friuli Venezia Giulia	Sì	Sì	Sì	No		Sì
Lazio	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì
Liguria	Sì	Sì	Sì		No	No
Lombardia	Sì	Sì	Sì	Sì	No	No
Marche	Sì	Sì	Sì	No	No	No
Molise	Sì	Sì	Sì		Sì	Sì
Piemonte	Sì	Sì	Sì	Sì	No	No
Puglia	Sì	Sì	Sì		No	No
Sardegna	Sì	Sì	Sì	No	No	No
Sicilia	Sì	No	Sì		Sì	Sì
Toscana	Sì	Sì	Sì		No	No
Trento	Sì	Sì	Sì	No	No	No
Umbria	Sì	Sì	Sì		No	No
Valle d'Aosta	Sì	Sì	Sì	No	No	No
Veneto	Sì	Sì	Sì	Sì	No	No

da farmaci con comprovata efficacia clinica, in palese contraddizione con il lavoro di scrupolosa revisione scientifica svolto dall'EMA e dall'AIFA.

L'approvazione da parte delle suddette Agenzie Regolatorie assicura infatti che i farmaci autorizzati all'immissione in commercio abbiano un profilo di tollerabilità ed efficacia tale da essere impiegati per l'indicazione approvata. Tale approvazione passa al vaglio di esperti europei qualificati a livello internazionale,

attraverso un processo che tiene in considerazione non solo l'efficacia, ma anche e soprattutto la sicurezza del farmaco. Inoltre, l'approvazione centralizzata europea tende sempre più a convergere, per quanto attiene alle indicazioni dei nuovi farmaci, con le linee guida delle Società Scientifiche. Questo è vero, anche e soprattutto, per i farmaci cardiovascolari, per i quali da tempo esiste una collaborazione tra EMA e Società Europea di Cardiologia. Pertanto, una volta approvato dall'EMA

Tabella 2 - Ranolazina: piano terapeutico e prescrittori autorizzati

	Piano terapeutico regionale diverso dal nazionale	Prescrittori ospedalieri e/o cliniche private convenzionate	Prescrittori extra ospedalieri
Abruzzo	Sì	CAR-GER-INT ospedalieri o di cliniche convenzionate	CAR dipendenti ASL
Basilicata	No	CAR ospedaliero	CAR dipendenti ASL
Bolzano	No	Specialista ospedaliero e di cliniche convenzionate (accreditate da ASL)	CAR dipendenti ASL
Calabria	No	Specialista ospedaliero e di cliniche convenzionate	Cardiologi dipendenti ASL Cardiologi convenzionati
Campania	No, provincia di Caserta indicazione all'utilizzo del piano terapeutico on line predisposto dall'ASL	CAR ospedaliero o di clinica accreditata	CAR dipendenti ASL (no cardiologi convenzionati esterni)
Emilia Romagna	Sì	Cardiologie individuate dalla regione e alcune Medicine Interne (esiste un elenco regionale)	Nessuno
Friuli Venezia Giulia	No	Specialista ospedaliero e di cliniche convenzionate	CAR dipendenti ASL
Lazio	No	Specialista ospedaliero o di cliniche convenzionate	CAR dipendenti ASL
Liguria	No	Specialista ospedaliero o di cliniche convenzionate	CAR dipendenti ASL
Lombardia	No	Specialista ospedaliero e di cliniche convenzionate accreditate	CAR dipendenti ASL
Marche	No	Specialista ospedaliero e di cliniche convenzionate	CAR dipendenti ASL
Molise	No	Specialista ospedaliero e di cliniche accreditate	CAR dipendenti ASL Cardiologi privati
Piemonte	No	CAR ospedaliero o di clinica convenzionata	CAR dipendenti ASL
Puglia	No	Specialista ospedaliero e CAR cliniche convenzionate	CAR dipendenti ASL
Sardegna	No	Specialista ospedaliero e di cliniche convenzionate	CAR dipendenti ASL CAR convenzionato
Sicilia	No	Solo U.O. cardiologiche (cliniche abilitate alla cardiologia)	CAR ASL (no convenzionati esterni)
Toscana	No	Specialista ospedaliero e di cliniche convenzionate	CAR dipendenti ASL
Trento	No	Specialista ospedaliero e di cliniche convenzionate	Nessuno
Umbria	No	Specialista ospedaliero o di cliniche convenzionate	CAR dipendenti ASL
Valle d'Aosta	No	CAR ospedaliero o di clinica convenzionata	CAR dipendenti ASL
Veneto	No	Specialista ospedaliero e di cliniche convenzionate	CAR dipendenti ASL

CAR, cardiologo; GER, geriatra; INT, internista

e dall'AIFA, non vi dovrebbe essere alcuna eccezione sul territorio che limiti o impedisca la disponibilità di un farmaco.

Tale situazione cozza, come precedentemente accennato, contro l'art. 2 della Carta Europea dei diritti del malato che dovrebbe garantire eguale accesso a ognuno, senza discriminazioni sulla base delle risorse finanziarie del luogo di residenza, del tipo di malattia o del momento di accesso al servizio, ma anche contro i LEA (Livelli Essenziali di Assistenza) di cui il farmaco certamente fa parte. Inoltre il farmaco, pur rientrando tra i LEA è considerato oggi un bene amministrabile come gli altri senza considerare che il medico, per perseguire i suoi obiettivi di cura, necessita da un lato del continuo adeguamento delle conoscenze e delle competenze al progresso clinico-scientifico e dall'altro di poter usufruire, nella pratica clinica, di tutti gli strumenti terapeutici esistenti indipendentemente dall'area geografica di appartenenza.

Esempi di tale situazione sono alcuni nuovi farmaci cardiovascolari recentemente immessi sul mercato: la ranolazina, i nuovi anticoagulanti orali (NAO), il prasugrel e il ticagrelor e, recentissimamente in Sicilia, la rosuvastatina. Ranolazina è ancora soggetta a piano terapeutico con differenze inter- e intraregionali tra le ASL (tabella 2).

In tale contesto regolatorio, frammentato e non uniforme, risulta difficile per la cardiologia ambulatoriale del territorio poter garantire le opzioni di cura più adeguate per la popolazione di pazienti cardiologici assistiti, in linea con la sua missione professionale. Le misure di regolamentazione prescrittiva, effettuate nell'ottica del contenimento della spesa sanitaria, spesso finiscono poi per generare difficoltà di carattere organizzativo sia per i medici sia per i pazienti.

Nelle Regioni con maggiori vincoli regolatori risulta maggiormente indispensabile, per non privare i pazienti dei trattamenti più innovativi, poter rafforzare una connessione di collaborazione tra il cardiologo ambulatoriale territoriale e i centri abilitati, dai governi centrali e locali, alla prescrizione con regime di rimborsabilità, a cui potersi riferire, di modo da

poter garantire il miglior e più adatto livello di cure anche a livello della medicina territoriale.

CONCLUSIONI

La prevalenza della SCAD è destinata ad aumentare nei prossimi anni, grazie anche al miglioramento della terapia e della sopravvivenza delle sindromi coronariche acute e al miglior controllo dei fattori di rischio cardiovascolari, che conducono a un allungamento dell'aspettativa di vita dei pazienti. Conseguentemente, è destinato ad aumentare il numero di pazienti sintomatici per angina, soprattutto anziani e con comorbidità, nei quali la rivascolarizzazione miocardica non può essere effettuata e per i quali la terapia medica ottimizzata rappresenta l'unica opzione percorribile. Negli anni recenti la terapia farmacologica dell'angina pectoris ha tratto giovamento dall'introduzione di nuovi importanti classi di farmaci che – con differenti meccanismi di azione – contribuiscono al controllo dei sintomi anginosi, in associazione o, in taluni casi, in alternativa ai farmaci tradizionali. L'impiego di questi nuovi farmaci, in Italia rappresentati da ivabradina e ranolazina⁴⁸, consente il miglioramento della qualità di vita a una percentuale considerevole di pazienti sintomatici con SCAD grazie alla riduzione o alla scomparsa dei sintomi anginosi, ed è raccomandato con il massimo livello di evidenza dalla principali Linee Guida internazionali e dalle Autorità Regolatorie nazionali ed europee. Sebbene si tratti di farmaci più costosi rispetto ai tradizionali, l'aggravio di spesa dovrebbe essere pesato tenendo conto dei risparmi ottenibili (tra gli altri) dalla riduzione degli esami diagnostici e delle giornate lavorative perdute dovute al miglioramento dei sintomi dei pazienti. In ogni caso, è fortemente auspicabile, ed è lo scopo di questo documento, oltre a essere l'impegno delle Società Scientifiche che lo hanno sottoscritto, che la politica sanitaria del Paese garantisca, pur nel rispetto dei dovuti sistemi di controllo della spesa, le migliori cure possibili e, soprattutto, pari opportunità di accesso a tutti i cittadini.

Bibliografia

1. National Institutes of Health National Heart, Lung, and Blood Institute. Morbidity & Mortality: 2012 Chart book on cardiovascular, lung, and blood diseases. Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute; 2012.
2. Reis SE, Holubkov R, Conrad Smith AJ, et al.; WISE Investigators. Coronary microvascular dysfunction is highly prevalent in women with chest pain in the absence of coronary artery disease: results from the NHLBI WISE study. *Am Heart J* 2001; 141: 735-41.
3. Perna GP. Nuove opportunità terapeutiche nel paziente con cardiopatia ischemica: dai trial clinici alla pratica clinica quotidiana. *Real Practice & Clinical Benefits in Hypertension and Coronary Artery Disease* 2012; 1(2-3): 1-10.
4. Calvi V. Cardiopatia ischemica. <http://www.medicina.unict.it/Public/Uploads/links/cardiopatia%20ischemica.pdf>.
5. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013; 34(38): 2949-3003.
6. Adams PG. ABC of secondary prevention, *Lancet* 2001; 357(9271): 1890.
7. Daly CA, De Stavola B, Sendon JL, et al.; Euro Heart Survey Investigators. Predicting prognosis in stable angina--results from the Euro heart survey of stable angina: prospective observational study. *BMJ* 2006; 332(7536): 262-7.
8. Simon L, Ghaleh B, Puybasset L, Giudicelli JF, Berdeaux A. Coronary and hemodynamic effects of S 16257, a new bradycardic agent, in resting and exercising conscious dogs. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 275: 659-66.
9. Hjemdahl P, Eriksson SV, Held C, et al. Favourable long term prognosis in stable angina pectoris: an extended follow up of the angina prognosis study in Stockholm (APSYS). *Heart* 2006; 92: 177-82.
10. Di Angelantonio E, Chowdhury R, Sarwar N, et al. Chronic kidney disease and risk of major cardiovascular disease and non-vascular mortality: prospective population based cohort study. *BMJ* 2010; 341: c4986.
11. Pryor DB, Shaw L, McCants CB, et al. Value of the history and physical in identifying patients at increased risk for coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1993; 118: 81-90.
12. Emond M, Mock MB, Davis KB, et al. Long-term survival of medically treated patients in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) Registry. *Circulation* 1994; 90: 2645-57.
13. Rihal CS, Davis KB, Kennedy JW, Gersh BJ. The utility of clinical, electrocardiographic, and roentgenographic variables in the prediction of left ventricular function. *Am J Cardiol* 1995; 75: 220-3.
14. Miller TD, Roger VL, Hodge DO, Gibbons RJ. A simple clinical score accurately predicts outcome in a community-based population undergoing stress testing. *Am J Med* 2005; 118: 866-72.
15. Pryor DB, Shaw L, McCants CB, et al. Value of the history and physical in identifying patients at increased risk for coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1993; 118: 81-90.
16. Schinkel AF, Bax JJ, Geleijnse ML, et al. Noninvasive evaluation of ischaemic heart disease: myocardial perfusion imaging or stress echocardiography? *Eur Heart J* 2003; 24: 789-800.
17. Chelliah R, Anantharam B, Burden L, Alhajiri A, Senior R. Independent and incremental value of stress echocardiography over clinical and stress electrocardiographic parameters for the prediction of hard cardiac events in new-onset suspected angina with no history of coronary artery disease. *Eur J Echocardiogr* 2010; 11: 875-82.
18. Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Berman DS. Comparison of the short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Circulation* 2003; 107: 2900-7.
19. Hachamovitch R, Rozanski A, Shaw LJ, et al. Impact of ischaemia and scar on the therapeutic benefit derived from myocardial revascularization vs. medical therapy among patients undergoing stress-rest myocardial perfusion scintigraphy. *Eur Heart J* 2011; 32: 1012-24.
20. Pijls NH, Sels JW. Functional measurement of coronary stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 1045-57.
21. Wijns W, Kolh P, Danchin N, et al. Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS); European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2010; 31: 2501-55.
22. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 1503-16.
23. Dagenais GR, Lu J, Faxon DP, et al. Effects of optimal medical treatment with or without coronary revascularization on angina and subsequent revascularizations in patients with type 2 diabetes mellitus and stable ischemic heart disease. *Circulation* 2011; 123: 1492-500.
24. de Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B, et al. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med* 2012; 367: 991-1001.
25. The Beta-Blocker Pooling Project Research Group. The Beta-Blocker Pooling Project (BBPP): subgroup findings from randomized trials in postinfarction patients. *Eur Heart J* 1988; 9: 8-16.
26. Borer JS, Fox K, Jaillon P, Lerebours G; Ivabradine Investigators Group. et al. Antianginal and antiischemic effects of ivabradine, an I(f) inhibitor, in stable angina: a randomized, double-blind, multicentered, placebo-controlled trial. *Circulation* 2003; 107: 817-23.
27. Tardif JC, Ford I, Jaillon P, Bourassa MG, Fox K; INITIATIVE Investigators. Efficacy of ivabradine, a new selective I(f) inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J* 2005; 26: 2529-36.
28. Ruzyllo W, Tendera M, Ford I, Fox KM. Antianginal efficacy and safety of ivabradine compared with amlodipine in patients with stable effort angina pectoris: a 3-month randomised, double-blind, multicentre, noninferiority trial. *Drugs* 2007; 67: 393-405.
29. Tardif JC, Ponikowski P, Kahan T. Efficacy of the If current inhibitor ivabradine in patients with chronic stable angina receiving beta blocker therapy: a 4-month, randomized, placebo-controlled trial. *Eur Heart J* 2009; 30: 540-8.
30. Amosova E, Andrejev E, Zaderey I, et al. Efficacy of ivabradine in combination with beta-blocker versus uptitration of beta-blocker in patients with stable angina. *Cardiovasc Drugs Ther* 2011; 25: 531-7.
31. Fox K, Ford I, Steg PG, et al; for the BEAUTIFUL investigators. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction: a randomised, double-blind, placebo controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 807-16.
32. Fox K, Ford I, Steg PG, et al; for the SIGNIFY Investigators. Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure. *N Engl J Med* 2014; 371: 1091-9.
33. Hasenfuss G, Maier LS. Mechanism of action of the new antischemic drug ranolazine. *Clin Res Cardiol* 2008; 97: 222-6.
34. Chaitman BR, Skettino S, Parker JO, et al. Anti-ischemic effects and long-term survival during ranolazine monotherapy in patients with

- chronic severe angina. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1375-82.
35. Rousseau MF, Pouleur H, Cocco G, Wolff AA. Comparative efficacy of ranolazine versus atenolol for chronic angina pectoris. *Am J Cardiol* 2005; 95: 311-6.
 36. Chaitman BR, Pepine CJ, Parker JO, et al. Effects of ranolazine with atenolol, amlodipine, or diltiazem on exercise tolerance and angina frequency in patients with severe chronic angina: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 309-16.
 37. Stone PH, Gratsiansky NA, Blokhin A, Huang IZ, Meng L; ERICA Investigators. Antianginal efficacy of ranolazine when added to treatment with amlodipine: the ERICA (Efficacy of Ranolazine in Chronic Angina) trial. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 566-75.
 38. Morrow DA, Scirica BM, Karwowska-Prokopezuk E, et al. Effects of ranolazine on recurrent cardiovascular events in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: the MERLIN-TIMI 36 trial. *JAMA* 2007; 297 (16): 1775-83.
 39. Koren MJ, Cragen MR, Sweeney M. Long-term safety of a novel anti-anginal agent in patients with severe chronic stable angina: the Ranolazine Open Label Experience (ROLE). *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1027-34.
 40. Kosiborod M, Arnold SV, Spertus JA, et al. Evaluation of ranolazine in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic stable angina. Results from the TERISA randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61 (20): 2038-45.
 41. Mehta PK, Goykhman P, Thomson LE, et al. Ranolazine improves angina in women with evidence of myocardial ischemia but no obstructive coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Imaging* 2011; 4: 514-22.
 42. Villano A, Di Franco A, Nerla R, et al. Effects of ivabradine and ranolazine in patients with microvascular angina pectoris. *Am J Cardiol* 2013; 112 (1): 8-13.
 43. Horowitz JD, Chirkov YY. Perhexiline and hypertrophic cardiomyopathy: a new horizon for metabolic modulation. *Circulation* 2010; 122: 1547-9.
 44. Tuunanen H, Engblom E, Naum A, et al. Trimetazidine, a metabolic modulator, has cardiac and extracardiac benefits in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2008; 118: 1250-8.
 45. Szwed H, Sadowski Z, Elikowski W, et al. Combination treatment in stable effort angina using trimetazidine and metoprolol. *Eur Heart J* 2001; 22 (24): 2267-74.
 46. Ciapponi A, Pizarro R, Harrison J. Trimetazidine for stable angina. The Cochrane Library. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2008.
 47. Rapporto OSMED Gennaio-Settembre 2013
 48. Savarese G, Rosano G, D'Amore C, et al. Effects of ranolazine in symptomatic patients with stable coronary artery disease. A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2013; 169(4): 262-70.

INDIRIZZO PER CORRISPONDENZA

Pasquale Perrone Filardi
 Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate
 Università degli Studi Federico II, Napoli
 Via Pansini 5 80131 Napoli
 Tel.: 087462224
 Fax: 0817462224
 E-mail: fpperron@unina.it

Valutazione della funzionalità renale nei pazienti con scompenso cardiaco cronico: ruolo dell'indice di resistenza renale

The evaluation of the renal function in chronic heart failure patients: a role for the renal resistive index

Valeria Antoncetti, Marta Leone, Massimo Iacoviello, Marco Matteo Ciccone

U.O. Cardiologia Universitaria, Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico Consorziale di Bari

Abstract

Nei pazienti con scompenso cardiaco cronico è frequentemente osservato un peggioramento della funzione renale, un dato che si è dimostrato indipendentemente associato ad aumento di morbidità e mortalità. Questo forte impatto prognostico della disfunzione renale evidenzia un complesso legame fisiopatologico esistente tra cuore e rene, a cui recentemente è stato dato il nome di sindrome cardiorenale. Un'accurata valutazione della funzione renale gioca quindi un ruolo chiave nella gestione dei pazienti con scompenso cardiaco cronico. La stima della velocità di filtrazione glomerulare (*glomerular filtration rate*, GFR) è a oggi considerata il miglior parametro per effettuare tale valutazione e la sua esecuzione routinaria è raccomandata in tutti i pazienti scompensati. Tuttavia sarebbe opportuno poter integrare le informazioni fornite dalla GFR sulla funzione di filtrazione con informazioni sulla funzione tubulare e sullo stato emodinamico renale. Dati emergenti suggeriscono la possibile utilità clinica dell'indice di resistenza renale (IRR), un parametro ottenuto con metodica eco-Doppler che riflette la compliance del distretto arterioso renale. L'IRR è influenzato sia da alterazioni vascolari (aterosclerosi e/o congestione venosa) sia parenchimali renali (glomerulosclerosi e/o tubulointerstiziopatia). In diversi contesti clinici, l'IRR ha dimostrato potere prognostico sia per l'evoluzione del danno renale sia per la progressione dello scompenso cardiaco.

Parole chiave: scompenso cardiaco, sindrome cardiorenale, indice di resistenza renale, prognosi

In chronic heart failure (CHF) patients, renal function impairment and its worsening are frequently observed conditions which have been demonstrated to be independently associated with a greater morbidity and mortality. This prognostic impact is due to the complex pathophysiologic link existing between heart and kidney, the recently defined cardiorenal syndrome. Thus, an accurate assessment of renal function plays a key role in the management of CHF patients. The estimation of the glomerular filtration rate (GFR) is considered the best overall measure of kidney function and is recommended for the routine evaluation in patients affected by CHF. However, in order to better define renal function, clinicians also need information about tubular function and hemodynamic status. Emerging data suggest the possible clinical usefulness of Renal arterial Resistance Index (RRI), a parameter obtained by echo Doppler technique, reflecting arterial compliance and resistance of the explored vascular bed. RRI is influenced by both parenchymal (glomerulosclerosis, tubular fibrosis, tubulo-interstitial lesions) and vascular abnormalities (renal artery atherosclerosis and renal venous congestion). In different clinical settings, RRI has been demonstrated to have prognostic power either for renal disease and for heart failure progression.

Key words: heart failure, cardio-renal syndrome, renal resistive index, prognosis

INTRODUZIONE

Negli ultimi anni, nel campo della ricerca, è stato rivolto sempre maggiore interesse alle conseguenze dello scompenso cardiaco sull'omeostasi degli organi splancnici. Nel paziente affetto da scompenso cardiaco,

gli organi viscerali non si limiterebbero, infatti, a subire passivamente le variazioni di flusso plasmatico, ma al contrario sembrerebbero attivare importanti *pathway* biochimici¹ e potrebbero rappresentare possibili *target* di nuove strategie terapeutiche.

In particolare, si è moltiplicata l'attenzione sul

complesso legame esistente tra cuore e rene, tanto da proporre il termine di sindrome cardiorenale per indicare quel circolo vizioso in cui una condizione di disfunzione acuta o cronica di uno dei due organi può indurre una disfunzione acuta o cronica dell'altro². Le malattie cardiache e renali condividono molti dei meccanismi fisiopatologici capaci di determinare la progressione della patologia di entrambi gli organi, come l'ipoperfusione tissutale, la congestione venosa, l'attivazione neurormonale e infiammatoria³. Questo substrato fisiopatologico comune consente, inoltre, di evidenziare non solo il ruolo prognostico sfavorevole della malattia renale cronica (MRC)³⁻⁵ ma anche l'importanza di un'accurata valutazione della funzione renale per una migliore caratterizzazione del paziente con scompenso cardiaco cronico.

Scopo di questa rassegna è quello di riconsiderare le opzioni attualmente disponibili per la valutazione della funzionalità renale nel paziente affetto da scompenso cardiaco, ponendo particolare attenzione al ruolo emergente della valutazione dell'indice di resistenza renale attraverso l'utilizzo del Doppler delle arterie renali. La rassegna si limiterà a considerare la valutazione del paziente con scompenso cardiaco cronico e non quello con scompenso cardiaco riacutizzato. Quest'ultimo presenta, infatti, differenze fisiopatologiche per le quali non solo è necessario valutare lo stadio della MRC ma anche l'eventuale danno renale acuto, argomento che merita ulteriore e ampia trattazione.

I BIOMARKER NELLA VALUTAZIONE DELLA FUNZIONALITÀ RENALE

Nella tabella 1 sono sintetizzati i principali biomarcatori attualmente disponibili per la valutazione della funzionalità renale.

Valutazione della filtrazione glomerulare

La valutazione della filtrazione glomerulare rappresenta, attualmente, il principale parametro per l'analisi della funzionalità renale. Le linee guida europee sullo

scompenso cardiaco⁶⁻⁷ consigliano di utilizzare per la valutazione routinaria della funzionalità renale la stima della velocità di filtrazione glomerulare (*glomerular filtration rate*, GFR).

Il calcolo della GFR nella maggior parte dei laboratori è effettuato sulla base della creatininemia. I limiti nell'utilizzo dei valori di creatininemia dipendono dall'ampia variabilità intra- e interindividuale legata all'introduzione proteica e al catabolismo muscolare di ogni soggetto, nonché alla degradazione extrarenale della proteina.

Le formule che utilizzano la creatininemia per la stima del GFR inoltre mostrano prestazioni imperfette⁸. Sebbene le equazioni di Cockcroft-Gault e quella della *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) siano state ampiamente convalidate nei pazienti affetti da scompenso cardiaco sul piano sia diagnostico sia prognostico, ne è stata sottolineata la tendenza a sottostimare il vero GFR soprattutto in un *range* di valori normale-alto⁸. La successiva equazione della *CKD Epidemiology collaboration* (CKD-EPI) viene oggi preferita per ovviare a tali imprecisioni⁸⁻¹¹.

Per la stima del GFR sono state inoltre sviluppate equazioni basate sui valori sierici della cistatina C¹². La cistatina C (13kDa), prodotta da tutte le cellule nucleate, è l'inibitore di una proteasi cisteinica. È liberamente filtrata attraverso i glomeruli e riassorbita, ma non secreta, nei tubuli; è perciò un *marker* ideale per valutare la funzione di filtrazione glomerulare¹³.

I suoi livelli plasmatici sono influenzati dallo stato infiammatorio, dall'uso di corticosteroidi e da patologie tiroidee¹⁴⁻¹⁵ e, anche se in misura minore rispetto alla creatinemia, da età, genere, dieta e massa muscolare¹³.

Diversi studi hanno dimostrato come la cistatina C sia un *marker* più precoce e sensibile di danno glomerulare rispetto alla *clearance* della creatinina, soprattutto nei pazienti con disfunzione renale moderata¹⁶⁻¹⁷. Le linee guida KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) per il *management* della patologia renale cronica consigliano infatti di misurare la cistatina C in quei pazienti con GFRcr di 45-60 ml/min/1,73 m², ma senza altri segni di malattia renale come un rapporto urinario albumina-creatinina (*urine albumin-*

Tabella 1 - Scompenso cardiaco cronico: marker sierici e urinari di disfunzione renale con provato valore prognostico

BIOMARKER	VANTAGGI	SVANTAGGI
<i>Filtrazione glomerulare</i>		
Creatina sierica	Facilmente disponibile Economico	Variabile in base a massa muscolare e introduzione proteica
BUN	Facilmente disponibile Economico Valore prognostico maggiore della creatininemia	Variabile in base a introduzione e catabolismo proteico
Cistatina C sierica	Sensibile al danno renale precoce Più accurata stima della GFR	Costoso Influenzato da patologie tiroidee, terapia corticosteroidica e neoplasie
<i>Permeabilità glomerulare</i>		
Albuminuria	Facilmente disponibile Economico	Poco specifico
<i>Danno tubulare</i>		
NGAL sierica o urinaria	Importante marker di AKI Valore incrementale rispetto alla GFR	Poco specifico Influenzato da stati infiammatori e neoplasie
NAG urinaria	Importante marker di AKI Valore incrementale rispetto alla GFR	Poco specifico Costoso
KIM-1 urinaria	Importante marker di AKI Valore incrementale rispetto alla GFR	Costoso

AKI, acute kidney injury; BUN, blood urea nitrose; GFR, glomerular filtration rate; KIM1, kidney injury molecule1; NGAL, neutrophil gelatinase associated lipocalin; NAG, N-acetyl-beta-D-glucosaminidase.

to-creatinine ratio, UACR) >30 mg/g¹⁸. Secondo uno studio di Inker et al.¹⁹, infine, l'equazione per il GFR che utilizza entrambi i parametri è più accurata rispetto a quella basata solo sulla creatininemia o solo sulla concentrazione sierica di cistatina C.

Nel paziente con scompenso cardiaco cronico, la cistatina C potrebbe rappresentare un *marker* interessante per la caratterizzazione precoce della funzione renale e per la stratificazione prognostica. Alcuni lavori hanno dimostrato che alte concentrazioni di cistatina C sono infatti predittrici di progressione di scompenso cardiaco e mortalità²⁰⁻²². In particolare, nello studio di Tang et al.²³ il dosaggio di cistatina C era più alto nei pazienti con scompenso cardiaco cronico e fortemente associato alla prognosi anche nei soggetti con funzione renale preservata. È probabile che alti livelli di cistatina C nello scompenso cardiaco cronico riflettano quindi una disfunzione renale di

grado lieve o moderato ancora non rilevabile con la creatininemia. La cistatina C ha dimostrato un'associazione particolarmente significativa con la disfunzione diastolica del ventricolo sinistro (meno con la sistolica), con la disfunzione sistolica del ventricolo destro e con anomalie miocardiche associate ad alte pressioni di riempimento, confermando la relazione esistente tra congestione venosa e *outcome* sfavorevole e tra congestione venosa e disfunzione renale precoce nei soggetti scompensati²⁴⁻²⁵.

Oggi il limite maggiore al dosaggio routinario della cistatina C nella pratica clinica è rappresentato dal suo costo, a fronte del fatto che la valutazione della creatininemia è invece ampiamente disponibile e ha un valore consolidato²⁶.

È importante però sottolineare anche quelle che sono le limitazioni intrinseche al concetto di GFR nella valutazione della funzionalità renale: la GFR non è in

grado di individuare il danno renale nelle fasi precoci e ha un significato ambiguo in concomitanza di una terapia decongestionante o con ACE-inibitori. Durante l'utilizzo di diuretici, infatti, un peggioramento del GFR può voler dire disidratazione eccessiva. Se però il rene è congesto, la terapia diuretica non solo è adeguata, ma porta a un miglioramento della funzione d'organo. A questo proposito è stato suggerito che le modificazioni del GFR a lungo termine siano più affidabili di quelle a breve termine²⁷.

Microalbuminuria

L'albumina è la proteina a più alta concentrazione sierica. Per la selettività della barriera glomerulare e per il riassorbimento tubulare è presente in bassa quantità nelle urine²⁸. Attualmente l'albuminuria viene valutata mediante l'analisi di un campione di urine, calcolando il rapporto tra albumina e creatinina (UACR). Una UACR <30 mg/g è definita come normoalbuminuria, un valore compreso fra 30 e 299 mg/g come microalbuminuria, una UACR >300 mg/g come macroalbuminuria²⁹. L'aumentata escrezione urinaria di albumina è considerata un *marker* precoce di danno renale ed è utilizzata per il monitoraggio dei pazienti con malattia renale cronica. La presenza di microalbuminuria è, infatti, fattore di rischio per la progressione della MRC così come per le malattie cardiovascolari³⁰⁻³².

Van der Wall³³ è stato il primo a dimostrare che la microalbuminuria era maggiore nei soggetti con scompenso cardiaco rispetto alla popolazione sana. Si stima una prevalenza di micro- e macroalbuminuria rispettivamente del 20-30% e del 5-10% nei pazienti con scompenso²⁷. La microalbuminuria può avere un'origine multifattoriale. Può, infatti, essere correlata a una disfunzione endoteliale con attivazione infiammatoria responsabile di un'aumentata permeabilità glomerulare o a un danno tubulare interstiziale dovuto a ischemia o stress ossidativo³⁴⁻³⁶. Anche l'aumentata pressione venosa interstiziale, alterando i meccanismi di riassorbimento tubulare, può essere responsabile dell'aumentata presenza di albumina nelle urine³⁷⁻³⁹. Ampi sottostudi dei trial CHARM (*Candesartan in*

Heart failure Assessment of mortality and Morbidity) e GISSI-HF (Gruppo Italiano Studio Sopravvivenza Insufficienza cardiaca - Heart Failure)⁴⁰⁻⁴¹ hanno evidenziato l'associazione di micro- e macroalbuminuria con una prognosi sfavorevole nei pazienti con scompenso cardiaco.

Biomarker di danno tubulare

Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), *N-acetyl beta glucosaminidase* (NAG) e *kidney injury molecule* (KIM1) sono *marker* di danno renale tubulare⁴².

NGAL è una proteina (25 kdal) della famiglia delle lipocaline. È prodotta in piccola quantità dal rene, ma anche da altri tessuti (trachea, polmoni, stomaco e colon). A causa delle sue dimensioni ridotte, è liberamente filtrata dal glomerulo e poi riassorbita nel tubulo prossimale. Quando il tubulo prossimale è danneggiato, la quota di NGAL filtrata non può essere totalmente riassorbita e i suoi livelli urinari aumentano⁴³. È stato anche osservato che in presenza di danno tubulare l'mRNA di NGAL è sovraespresso nelle cellule del nefrone distale (ansa di Henle e dotto collettore) e i suoi livelli plasmatici e urinari aumentano enormemente⁴⁴⁻⁴⁵. Mentre i livelli plasmatici di NGAL possono risultare aumentati in maniera aspecifica anche nelle patologie sistemiche infiammatorie o nelle neoplasie, i suoi livelli urinari ne sono meno condizionati⁴⁵.

NAG (*N-acetyl beta glucosaminidase*) è un enzima lisosomiale prodotto dalle cellule del tubulo prossimale e secreto nelle urine in seguito a danno tubulare⁴⁶; i suoi livelli urinari sono aumentati in caso di malattia renale acuta e cronica⁴⁷, ma anche in presenza di diabete e ipertensione.

KIM1 (*kidney injury molecule 1*) è una glicoproteina transmembrana espressa dalle cellule del tubulo prossimale. La sua produzione e i suoi livelli urinari aumentano in risposta a insulti ipossici e nefrotossici tubulari⁴⁸.

Gli indici di danno tubulare sono stati studiati in corso di patologia renale acuta (*acute kidney injury*), dimostrando valore diagnostico e prognostico significativo e precocemente rilevabile (il loro incremento anticipa quello della creatininemia di 24 ore circa)⁴⁹⁻⁵².

Recentemente sono stati pubblicati numerosi studi sull'utilità di questi *marker* nella sindrome cardio-renale⁷, in particolare nei casi di riacutizzazione di scompenso⁵³⁻⁵⁶. Ci sono però pochi dati sui pazienti con scompenso cardiaco cronico⁵⁷⁻⁶¹.

In questi soggetti Damman et al.⁵⁸ hanno dimostrato un aumento significativo della NGAL urinaria rispetto alla popolazione controllo, suggerendo che la disfunzione renale nello scompenso cardiaco cronico non è caratterizzata esclusivamente da una riduzione del GFR e da un aumento della UAE (*urinary albumin excretion*), ma anche da un danno tubulare. In effetti, quando la perfusione renale decresce, si verifica non solo un decremento del GFR ma anche un insulto ischemico a carico dei tubuli. In un altro studio di Damman e coll.⁶⁰ hanno dimostrato che mentre NAG e KIM1 risultavano predittori di un *end-point* combinato di mortalità, ospedalizzazioni per scompenso e trapianto cardiaco con un valore prognostico additivo rispetto al GRF, l'NGAL urinario era meno correlato alla prognosi.

Secondo gli Autori, il danneggiamento dei tubuli prossimali (che producono NAG e KIM1) potrebbe essere prognosticamente più importante rispetto a quello del nefrone distale (che produce NGAL). Lo stesso Damman⁶¹ in un sottostudio del GISSI-HF *trial* ha confermato che i *marker* di danno tubulare sono fortemente associati a riospedalizzazione per scompenso e a mortalità per tutte le cause. Nello specifico, NAG era l'unico a rimanervi significativamente correlato all'analisi di regressione multivariata.

In questo caso NGAL era associato soprattutto a un alto tasso di mortalità per tutte le cause suggerendo che esso possa essere un *marker* meno specifico di danno tubulare, ma un forte indicatore di severità della patologia. Infine, un altro sottostudio del GISSI-HF *trial*³⁹ ha mostrato come i pazienti che andavano incontro a peggioramento della funzione renale (*worsening renal function*, WRF) erano caratterizzati da livelli plasmatici più elevati di NGAL, NAG e KIM1.

All'analisi multivariata KIM1 risultava il fattore di rischio indipendente più forte nel predire la WRF tra tutte le variabili associate (inclusa la GFR e l'albuninuria).

Limiti e prospettive dei biomarker di danno renale nello scompenso cardiaco cronico

Sebbene attualmente la valutazione della funzionalità renale non possa prescindere dall'utilizzo dei *biomarker* sierici e urinari, è importante sottolineare non solo l'utilità, ma anche i loro limiti. Ciò che sembra emergere dai dati della letteratura è l'impossibilità di poter utilizzare un unico *biomarker* per valutare la funzionalità renale. Gli stessi *biomarker*, pur rispecchiando il medesimo substrato fisiopatologico non sono interscambiabili, avendo mostrato specifiche peculiarità⁵⁷. In attesa di nuovi *biomarker* è anche importante sottolineare come nessuno offra informazioni dirette sulla perfusione renale o in generale informazioni di tipo emodinamico.

LA PERFUSIONE RENALE E IL RUOLO DELL'INDICE DI RESISTENZA RENALE

Circolazione renale

Il rene è il principale organo deputato al controllo volumico; a riposo riceve il più alto flusso plasmatico per peso nel nostro organismo, il 22% circa dell'*output* cardiaco, ovvero 1100 ml/min⁶². Le arterie renali, subito prima di penetrare nell'ilo, si dividono in quattro-cinque rami segmentali che irrorano rispettivamente i due poli renali, la faccia anteriore (distintamente la porzione superiore e inferiore) e quella posteriore del rene. Queste arterie non presentano anastomosi e diversamente da ciò che succede nella maggior parte dei circoli splanchnici, la circolazione renale è esclusivamente di tipo terminale, perciò particolarmente vulnerabile. Le arterie segmentali, penetrando le colonne corticali (setti di Bertin), si ramificano in arterie interlobari che a loro volta formano quattro-sei arterie arcuate con decorso parallelo alle basi piramidali, da cui dipartono arterie interlobulari dirette verso la sostanza corticale del rene. Queste a loro volta continuano con arteriole afferenti, capillari glomerulari e arteriole efferenti. Meno del 10% del

flusso renale bypassa i glomeruli (*glomerular shunt*). Dalla concavità delle arterie arcuate originano invece le arterie rette vere che dirigono verso l'apice delle piramidi dividendosi in una seconda rete capillare, quella peritubulare⁶³.

Regolazione dell'emodinamica renale

Il flusso ematico renale (*renal blood flow*, RBF) non sembra regolato dalla domanda metabolica⁶⁴. Entro un ampio *range* di valori di pressione arteriosa sistolica (70-180 mmHg), diversi meccanismi regolano in maniera parallela RBF e GFR in modo da mantenerli pressoché costanti sia in situazioni fisiologiche (per esempio, durante i cambi posturali) sia in condizioni patologiche.

Come elegantemente spiegato da Braam in una recente *review*⁶⁴, per capire come lo scompenso cardiaco influisca sul GFR si deve valutare l'accoppiamento tra funzione cardiaca e RBF e l'accoppiamento tra RBF e GFR. L'accoppiamento tra portata cardiaca e RBF si basa sul gradiente pressorio (differenza di pressione a monte e a valle del segmento arterioso considerato) e sulle resistenze vigenti nei vasi renali. Quasi sempre si pensa alla bassa gittata cardiaca come determinante assoluto della riduzione del gradiente pressorio vascolare e quindi della perfusione renale nei pazienti scompensati. Un altro fattore da tener presente però è l'aumento della pressione venosa renale, funzione della pressione venosa periferica, della pressione intraddominale e della pressione venosa centrale. La congestione venosa aumenta la pressione non solo nei capillari (quelli peritubulari più suscettibili di quelli glomerulari), ma anche nell'interstizio renale, causando riduzione della pressione di perfusione renale e ipertensione intratubulare con riduzione della pressione netta di filtrazione.

A conferma di quanto la congestione abbia un ruolo fondamentale sulla funzione d'organo, già nel 1931 Winton⁶⁵ dimostrava che la sua riduzione era associata ad aumento del RBF. Studi più recenti hanno sottolineato anche un'associazione inversa tra GFR e pressione venosa centrale^{24-25,66-67}.

Particolare attenzione va posta, inoltre, alla rego-

lazione delle resistenze renali. Le regioni che contribuiscono in maniera significativa alle resistenze totali sono due: le arteriole afferenti e le arteriole efferenti. Il tono vasomotorio è influenzato sia da meccanismi di autoregolazione (effetto miogeno e feedback tubuloglomerulare) sia da sistemi autonomici (di tipo simpatico) e ormonali, tutti strettamente interconnessi tra loro. Tra i mediatori neuromonali più importanti si ricordano: le catecolamine, con azione α_1 mediata di vasocostrizione sull'arteriola afferente; il sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAA) che produce un effetto di vasocostrizione più marcato a carico dell'arteriola efferente e un incremento nel riassorbimento di acqua e sodio; l'endotelina, anch'essa vasocostrittrice; l'ossido nitrico, le prostaglandine (PGE₂, PGI₂), la bradichinina e i peptidi natriuretici (tra cui CNP e urodilatina prodotti dal rene stesso) ad azione vasodilatatrice.

Semplicisticamente si può dire che, entro un *range* di normalità, un aumento del tono dell'arteriola afferente riduce l'RBF e il GFR, mentre un aumento del tono dell'arteriola efferente riduce l'RBF ma aumenta il GFR. L'iperstimolazione di questi meccanismi (e si ricorda che caratteristica dello scompenso cardiaco è proprio l'inappropriata iperattività simpatica) può portare però a una dissociazione tra *output* cardiaco e RBF. L'esaurimento di questi sistemi di regolazione rende il GFR dipendente dall'RBF⁶⁴.

Chade⁶² ha evidenziato come l'aumento delle resistenze vascolari, che inizialmente è sempre di tipo funzionale, può diventare di tipo organico e quindi irreversibile: l'eccessiva vasocostrizione, attraverso insulti ischemici, potrebbe provocare alterazioni della funzione endoteliale e innescare un circolo vizioso in cui la produzione di citochine infiammatorie e i fattori profibrotici determinano rimodellamento, obliterazione e rarefazione capillare che a loro volta peggiorano l'RBF e il GFR. Le resistenze renali sono dunque l'espressione dello stato emodinamico del rene, ma anche delle alterazioni strutturali renali e del rischio che queste stesse progrediscano. Tale premessa fisiopatologia consente di comprendere quanto possa essere importante la valutazione delle resistenze renali nel paziente con scompenso cardiaco cronico.

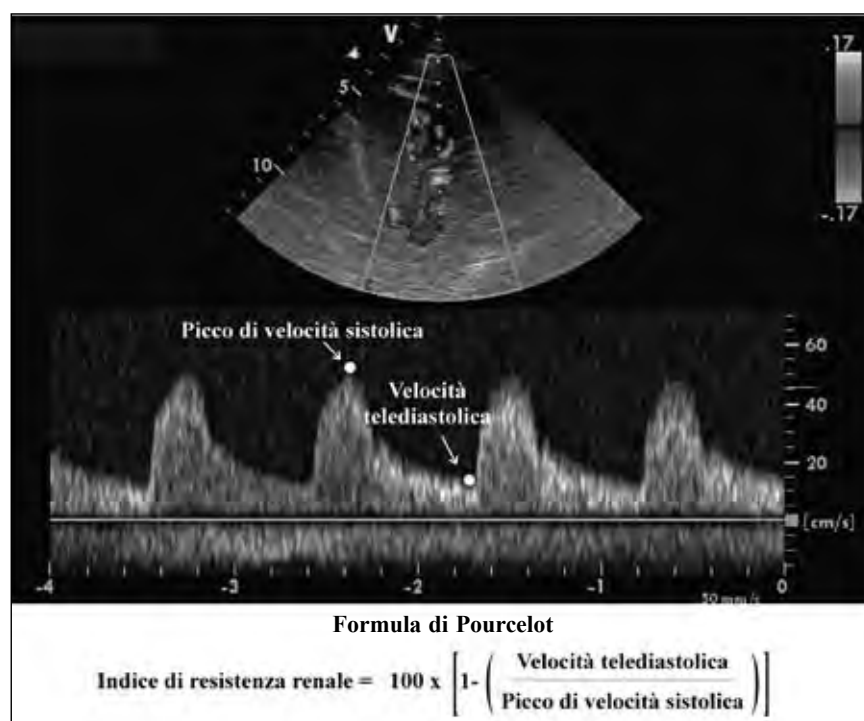


Figura 1 - Per la misura dell'indice di resistenza renale si effettua una scansione ecografica del rene e si posiziona il volume campione per l'analisi del Doppler pulsato su un'arteria intrarenale (solitamente le arterie segmentali perché meglio visualizzabili). Una volta ottenuto lo spettro delle velocità nel sito di interesse, utilizzando la velocità di picco sistolica e la velocità telediastolica, può essere calcolato l'indice di resistenza renale con la formula di Pourcelot riportata in figura.

Indice di resistenza renale

L'indice di resistenza renale (IRR) permette di valutare facilmente con metodica eco-color-Doppler e quindi in maniera non invasiva le resistenze arteriose e il flusso d'organo (figura 1). L'IRR si calcola attraverso la formula di Pourcelot⁶⁸ utilizzando la velocità di picco sistolica e la velocità telediastolica ottenute dall'analisi con Doppler pulsato delle arterie intrarenali. Un aumento del picco di velocità sistolica o una diminuzione della velocità telediastolica causano entrambi incremento dell'IRR. In media il valore di IRR nei soggetti adulti sani è di circa 0,60 con differenze non significative tra il rene destro e quello sinistro⁶⁹. In base ai risultati degli studi che si sono succeduti nel tempo vengono considerati patologici valori di IRR superiori a 0,70⁷⁰.

Nei primi anni Novanta, Platt e coll.⁷¹ per primi misero in relazione l'aumento dell'IRR con alterazioni vascolari e interstiziali evidenziate alla biopsia renale. Successivamente è stata confermata una forte correlazione tra IRR e *score* istologici di arteriolosclerosi⁷², glomerulosclerosi e soprattutto tubulointerstiziopatia⁷³⁻⁷⁶.

In diversi contesti clinici, l'IRR ha mostrato anche potere prognostico. Un valore di IRR >0,80 è stato associato a *outcome* sfavorevole sia nei pazienti che avevano ricevuto un trapianto renale⁷⁷ sia nei pazienti con stenosi dell'arteria renale, indipendentemente dalla sua correzione⁷⁸. Altri studi⁷⁹⁻⁸⁰ hanno accertato un significato prognostico indipendente dell'IRR in pazienti con patologia renale cronica di diversa eziologia. Doi e coll.⁸¹ hanno invece ristretto l'osservazione a pazienti con ipertensione arteriosa essenziale e hanno analogamente riscontrato un'associazione statisticamente significativa tra IRR elevato e l'*end-point* combinato di eventi cardiovascolari e renali. Nello scompenso cardiaco cronico, Ennezat e coll.⁸² hanno dimostrato il valore prognostico dell'IRR in un gruppo di pazienti con frazione d'eiezione del ventricolo sinistro conservata. Il nostro gruppo di lavoro ha invece per primo indagato il ruolo dell'IRR in un'ampia popolazione di pazienti affetti da scompenso cardiaco cronico prevalentemente con frazione d'eiezione ridotta⁸³.

Confermando i risultati precedentemente pubblicati in letteratura^{80-81,84}, l'IRR è stato associato a variabili che riflettono la *stiffness* vascolare: correla positivamente

con l'età e negativamente con la pressione arteriosa di polso e la pressione arteriosa diastolica; inoltre, i soggetti diabetici e quelli ipertesi mostravano all'arruolamento un valore medio di IRR più alto rispetto ai controlli. Sebbene in alcuni casi l'aterosclerosi potrebbe costituire un substrato comune alla patologia cardiaca e renale, sulla base delle considerazioni fisiopatologiche cui si è accennato in precedenza, questi dati confermerebbero più in generale l'importante ruolo ricoperto dalla disfunzione endoteliale nella patogenesi della sindrome cardiorenale. L'IRR è risultato anche correlato a parametri di congestione venosa periferica come la pressione sistolica in arteria polmonare o la stima della pressione venosa centrale, dimostrando la relazione esistente fra congestione venosa renale e resistenze arteriose.

Ma il dato più interessante è l'evidenza di una correlazione diretta fra l'indice di resistenze renali e la prognosi⁸³. Utilizzando un *end-point* combinato di ospedalizzazione, trapianto cardiaco urgente e morte per peggioramento del quadro emodinamico, l'IRR è risultato associato in maniera significativa agli eventi sia a un'analisi univariata (HR 1,14; 95%CI 1,09-1,19; $p < 0,001$; C-index 0,77) sia di regressione multivariata (HR 1,08; 95%CI 1,02-1,13; $p = 0,004$; C-index 0,86) dopo correzione per gli altri fattori associati.

Più recentemente siamo stati in grado di dimostrare come tale associazione sia evidente nella nostra popo-

lazione non solo con la progressione dello scompenso cardiaco ma soprattutto con la mortalità totale. Ancora una volta tale associazione è significativa sia all'analisi univariata (HR 1,11; 95%CI 1,06-1,17; $p < 0,001$; C-index 0,730) sia all'analisi multivariata (HR 1,06; 95%CI 1,01-1,12; $p = 0,023$; C-index 0,783)⁸⁵. L'altro dato particolarmente interessante emerso dal nostro studio è la capacità dell'IRR di mantenere un potere prognostico discriminante in modelli di analisi che includono come variabile il GFR (*net reclassification improvement* - NRI 47%; 95%CI 13-80%; $p = 0,006$ per la progressione dello scompenso, NRI 45%; 95%CI 8-82%, $p = 0,054$ per la mortalità totale). Nella figura 2 sono mostrate le curve di Kaplan Meier per progressione dello scompenso cardiaco e mortalità dei gruppi della nostra casistica dicotomizzati in base a un valore di IRR di 75.

L'IRR, infine, non è soltanto in grado di fornire un'informazione prognostica indipendente e incrementale rispetto al GFR, ma è anche capace di predire la progressione del danno renale (WRF) all'analisi univariata e multivariata (IRR > 70 si associa a un HR 1,196; 95% CI 1,023-1,398; $p = 0,026$) dopo correzione per gli altri predittori di rischio (ospedalizzazione, dose del diuretico, pressione venosa centrale e GFR di base)⁸⁶.

L'IRR ha mostrato dunque di fornire informazioni aggiuntive rispetto alla stima della funzione di fil-

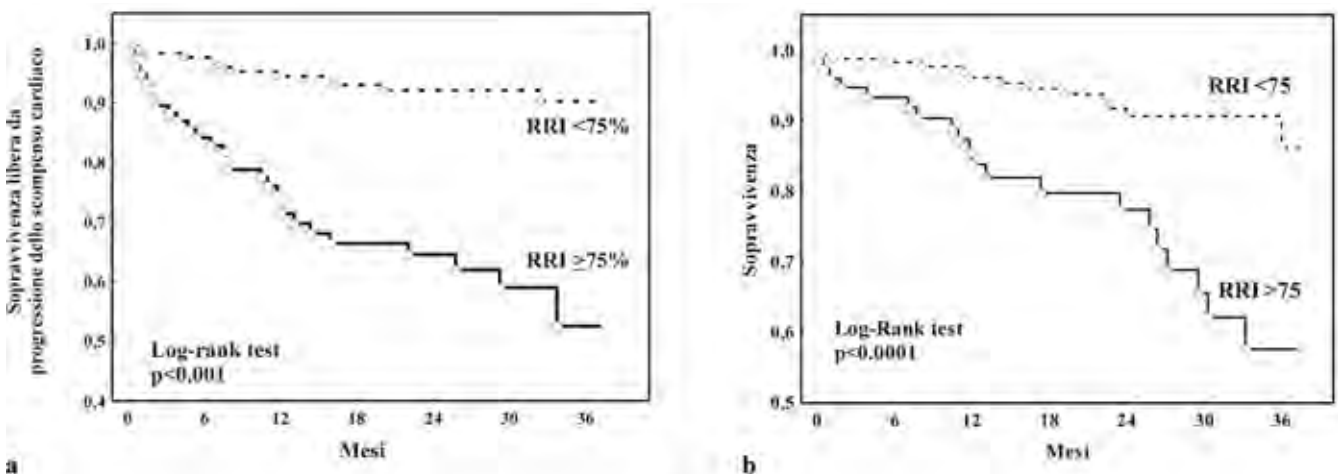


Figura 2 - La figura mostra le curve di Kaplan Meier dei pazienti dicotomizzati in base al valore di RRI di 75. **a**, L'end-point considerato è la progressione dello scompenso cardiaco definita come morte, trapianto urgente e/o ospedalizzazione per peggioramento dello scompenso cardiaco; **b**, l'end-point considerato è la mortalità per tutte le cause. La p si riferisce al Log-rank test. Modificata da 83 (a) e 85 (b).

trazione glomerulare e un valore prognostico indipendente dalla stessa nel predire sia la progressione dello scompenso cardiaco sia la progressione del danno renale.

CONCLUSIONI

La valutazione della funzione renale è un dato imprescindibile per la caratterizzazione dei pazienti con scompenso cardiaco. A questo scopo, oltre alle informazioni sulla funzione di filtrazione e sulla funzione tubulare, è importante conoscere anche lo status emodinamico renale, in quanto l'ipoperfusione, la congestione venosa e la stimolazione neurormonale si autoalimentano in un circolo vizioso che peggiora la prognosi nei pazienti con sindrome cardiorenale. Con il calcolo dell'indice di resistenza arteriosa attraverso metodica Doppler si ottiene un parametro che riflette il flusso ematico nel rene. Un aumento delle resistenze renali si associa nei pazienti affetti da scompenso cardiaco cronico a una maggiore frequenza di progressione del danno renale e a un aumentato rischio di progressione dello scompenso e di mortalità. Studi futuri dovranno valutare se le resistenze renali possano rappresentare anche un target terapeutico per migliorare la prognosi dei pazienti.

Bibliografia

1. Verbrugge FH, Dupont M, Steels P, et al. Abdominal contributions to cardiorenal dysfunction in congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 485-95.
2. Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1527-39.
3. Hillege HL, Girbes AR, de Kam PJ, et al. Renal function, neurohormonal activation, and survival in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2000; 102: 203-10.
4. Smith GL, Lichtman JH, Bracken MB, et al. Renal impairment and outcomes in heart failure: systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1987-96.
5. Damman K, Jaarsma T, Voors AA, et al. Both in- and out-hospital worsening of renal function predict outcome in patients with heart failure: results from the Coordinating Study Evaluating Outcome of Advising and Counseling in Heart Failure (COACH). *Eur J Heart Fail* 2009; 11: 847-54.
6. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2012; 14: 803-69.
7. Stevens PE, Levin A; Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2013; 158: 825-30.
8. Damman K, Voors AA, Navis G et al. Current and novel renal biomarkers in heart failure. *Heart Fail Rev* 2012; 17: 241-50.
9. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function-measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med* 2006; 354: 2473-83.
10. Levey AS, Coresh J, Greene T, et al. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2006; 145: 247-54.
11. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; 150: 604-12.
12. Lassus J, Harjola V. Cystatin C: a step forward in assessing kidney function and cardiovascular risk. *Heart Fail Rev* 2012; 17: 251-61.
13. Laterza OF, Price CP, Scott MG. Cystatin C: an improved estimator of glomerular filtration rate? *Clin Chem* 2002; 48: 699-707.
14. Singh D, Whooley MA, Ix JH, Ali S, Shlipak MG. Association of cystatin C and estimated GFR with inflammatory receptor antagonist, on renal function and renal plasma flow in ambulatory patients with heart failure and renal impairment. *J Card Fail* 2007; 13: 609-17.
15. Fricker M, Wiesli P, Brandle M, et al. Impact of thyroid dysfunction on serum cystatin C. *JASN* 2005; 16: 3046-52.
16. Dhamidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 221-6.
17. Hoek FJ, Kemperman FA, Krediet RT. A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 2024-31.
18. Shlipak MG, Mattes M, Peralta C. Update on Cystatin C: incorporation into clinical practice. *Am J Kidney Dis* 2013; 62(3): 595-603.
19. Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, Eckfeldt J, et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin c. *N Engl J Med* 2012; 367: 20-9.
20. Sarnak MJ, Katz R, Stehman-Breen CO, et al. Cystatin C concentration as a risk factor for heart failure in older adults. *Ann Intern Med* 2005; 142(7): 497-505.
21. Arimoto T, Takeishi Y, Niizeki T, et al. Cystatin C, a novel measure of renal function, is an independent predictor of cardiac events in patients with heart failure. *J Card Fail* 2005; 11(8): 595-601.
22. Shlipak MG, Katz R, Fried LF, et al. Cystatin-C and mortality in elderly persons with heart failure. *J Am Coll Cardio* 2005; 45(2): 268-71.
23. Tang WH, Van Lente F, Shrestha K et al (2008) Impact of myocardial function on cystatin C measurements in chronic systolic heart failure. *J Card Fail* 14(5): 394-9.
24. Damman K, Navis G, Smilde TD et al. Decreased cardiac output, venous congestion and the association with renal impairment in patients with cardiac dysfunction. *Eur J Heart Fail* 2007; 9: 872e8.
25. Iacoviello M, Puzzovivo A, Monitillo F, et al. Independent role of high central venous pressure in predicting worsening of renal function in chronic heart failure outpatients. *Int J Cardiol* 2013; 162: 261-3.
26. Shlipak M, Mattes M, Peralta C. Update on Cystatin C: incorporation into clinical practice. *Am J Kidney Dis* 2013; 62(3): 595-603.

27. Metra M, Cotter G, Gheorghiade M, et al. The role of the kidney in heart failure. *Eur Heart J* 2012; 33: 2135-43.
28. Ferguson MA, Sushrut SW. Established and emerging markers of kidney function. *Clinical Chemistry* 2012; 58(4): 680-9.
29. National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2007; 49: S1-S180.
30. Miller WG, Bruns DE, Hortin GL, et al. on behalf of the National Kidney Disease Education Program-IFCC Working Group on Standardization of Albumin in Urine. Current issues in measurement and reporting of urinary albumin excretion. *Clin Chem* 2009; 55:1.
31. Van der Velde M, Matsushita K, Coresh J, et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all cause and cardiovascular mortality; A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts; *Kidney Int* 2011; 79:1341-52.
32. Hillege HL, Fidler V, Dierks GFH, et al. Urinary Albumin Excretion predicts cardiovascular and non cardiovascular mortality in general population, *Circulation* 2002; 106: 1777-82.
33. Van der Wall RM, Asselberg FW, Plokker HW, et al. High prevalence of microalbuminuria in chronic heart failure patients, *J Card Fail* 2005; 11: 602-6.
34. Kriz W, LeHir M. Pathways to nephron loss starting from glomerular diseases-insights from animal models. *Kidney Int* 2005; 67:404-19.
35. Nizzei T, Takeishi Y, Sasaki T, et al. Usefulness of Albuminuria as a Prognostic Indicator in Patients With Chronic Heart Failure Secondary to Ischemic or Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2013; 111: 1180-6.
36. Varin R, Mulder P, Tamion F, et al. Improvement of endothelial function by chronic angiotensin-converting enzyme inhibition in heart failure: role of nitric oxide, prostanooids, oxidant stress, and bradykinin. *Circulation* 2000; 102: 351-6.
37. Gerstein HC, Mann JFR, Yi Q, et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death and heart failure in diabetic and non diabetic individuals *JAMA* 2001; 286: 421-6.
38. Damman K, Voors AA, Hillege HL, et al. Increased central venous pressures associated with impaired renal function and mortality in a broad spectrum of patients with cardiovascular disease *Eur J Heart Fail* 2010; 12: 974-82.
39. Damman K, Masson S, Hillege H, et al. Tubular damage and worsening renal function in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol Heart Fail* 2013; 1: 417-24.
40. Jackson CE, Solomon SD, Gerstein HC, et al. Albuminuria in chronic heart failure: prevalence and prognostic importance. *Lancet* 2009; 374: 543-50.
41. Masson S, Latini R, Milani V, et al. Prevalence and prognostic value of elevated urinary albumin excretion in patients with chronic heart failure: data from the GISSI-heart failure trial. *Circ Heart Fail* 2010; 3: 65-72.
42. Comnick M, Ishani A. Renal biomarkers of kidney injury in cardiorenal syndrome, *Curr Heart Fail Rep* 2011; 8: 99-105.
43. Schmidt-Ott KM, Mori K, Li JY, et al. Dual action of neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:407-13.
44. Mori K, Lee HT, Rapoport D, et al. Endocytic delivery of receptor antagonist, on renal function and renal plasma flow in ambulatory patients with heart failure and renal impairment. *J Card Fail* 2005; 13: 609-17.
45. Schmidt-Ott KM, Mori K, Kalandadze A, et al.: Neutrophil gelatinase-associated lipocalin-mediated iron traffic in kidney epithelia. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006; 15: 442-9.
46. Bazzi C, Petrini C, Rizza V, et al. Urinary N-acetyl-beta-glucosaminidase excretion is a marker of tubular cell dysfunction and a predictor of outcome in primary glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17:1890-6.
47. Wellwood JM, Ellis BG, Price RG, et al. Urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase activities in patients with renal disease. *Br Med J* 1975; 3:408-11.
48. Han WK, Bailly V, Abichandani R, Thadhani R, Bonventre JV. Kidney injury molecule-1 (KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubule injury. *Kidney Int* 2002; 62: 237-44.
49. Haase M, Bellomo R, Devarajan P, et al. Novel biomarkers early predict the severity of acute kidney injury after cardiac surgery in adults. *Ann Thorac Surg* 2009; 88: 124-30.
50. Haase M, Bellomo R, Devarajan P, et al. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2009; 54: 1012-24.
51. SerMishra J, Dent C, Tarabishi R, et al. Neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet* 2005; 365: 1231-8.
52. Parickh CR, Coca SG, Thiessen-Philbrook H, et al. Postoperative biomarkers predict acute Kidney Injury and poor Outcomes after adult cardiac surgery *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 1748-57.
53. Choudhary R, Dipika G, Ben A, et al. Cardiorenal biomarkers in acute heart failure *J Geriatr Cardiol* 2012; 9: 292-304.
54. Alvelos M, Laurencio P, Dias C, et al. Prognostic value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in acute heart failure. *Int J Cardiol* 2013; 165: 51-5.
55. Dupont M, Shrestha K, Singh D, et al. Lack of significant renal tubular injury despite acute kidney injury in acute decompensated heart failure. *Eur J Heart Fail* 2012; 14: 597-604.
56. Collins SP, Hart KW, et al. Elevated urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin after acute heart failure treatment is associated with worsening renal function and adverse events *Eur J Heart Fail* 2012; 14: 1020-9.
57. Testani JM, Tang WH. Biomarkers of acute kidney injury in chronic heart failure: what do the signals mean? *JACC Heart Fail* 2013; 1(5): 425-6.
58. Damman K, van Veldhuisen DJ, Navis G, et al. Urinary neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL), a marker of tubular damage, is increased in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 10: 997-1000.
59. Bolignano D, Basile G, Parisi P. Increased plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels predict mortality in elderly patients with chronic heart failure. *Rejuvenation Res* 2009; 12: 7-14.
60. Damman K, Van Veldhuisen DJ, Navis G, et al. Tubular damage in chronic systolic heart failure is associated with reduced survival independent of glomerular filtration rate. *Heart* 2010; 96: 1297-1302.
61. Damman K, Masson S, Hillege HL, et al. Clinical outcome of renal tubular damage in chronic heart failure. *Eur Heart J* 2011; 32: 2705-12.
62. Chade A. Renal Vascular structure and rarefaction. *Compr Physiol* 2013; 3: 817-31.
63. Netter FH. *Atlante di anatomia, fisiopatologia e clinica. Apparato urinario*. Milano: Masson, 2002.
64. Braam B, Cupples WA, Joles JA, et al. Systemic arterial and venous determinants of renal hemodynamic in congestive heart failure. *Heart Fail Rev* 2012; 17: 161-75.
65. Winton FR. The influence of venous pressure on the isolated mammalian kidney. *J Physiol* 1931; 72: 49-61.
66. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, et al. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53:589-96.
67. Jessup M, Costanzo MR. The cardiorenal syndrome: do we need a

- change of strategy or a change of tactics? *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 597-9.
68. Pourcelot L. Velocimetrie ultrasonore Doppler. Paris (FR): Edition INSERM, 1974; 213-240.
 69. Parolini C, Noce A, Staffolani E, et al. Renal resistive index and longterm outcome in chronic nephropathies. *Radiology* 2009; 252: 888-96.
 70. Tublin ME, Bude RO, Platt JF. The resistive index in renal doppler sonography: where do we stand? *AJR* 2003; 180: 885-92.
 71. Platt J, Ellis J, Rubin J, et al. Intrarenal arterial Doppler sonography in patients with nonobstructive renal disease: correlation of resistive index with biopsy findings. *AJR* 1990; 154: 1223-7.
 72. Ikee R, Kobayashi S, Hemmi N, et al. Correlation between the resistive index by Doppler ultrasound and kidney function and histology. *Am J Kidney Dis* 2005; 46:603-9.
 73. Hanamura K, Tojo A, Kinugasa, et al. The resistive index is a marker of renal function, pathology, prognosis, and responsiveness to steroid therapy in chronic kidney disease patients. *International Journal of Nephrology* 2012; Article ID 139565, 9 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2012/139565>
 74. Sugiura T, Nakamori A, Wada A, et al. Evaluation of tubulointerstitial injury by doppler ultrasonography in glomerular diseases. *Clin Nephrol* 2004; 61: 119-26.
 75. Sugiura T, Wada A. Resistive index predicts renal prognosis in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 2780-5.
 76. Boddi M, Cencioni I, Poggesi L, et al. Renal Resistive Index early detects chronic tubulointerstitial nephropathy in normo and hypertensive patients. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 603-9.
 77. Radermacher J, Mengel M, Ellis S, et al. The renal arterial resistance index and renal allograft survival. *N Engl J Med* 2003; 349:115-24.
 78. Radermacher J, Chavan A, Bleck J, et al. Use of Doppler Ultrasonography to predict the outcome of therapy for renal artery stenosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 410-7.
 79. Bigé N, Lévy PP, Callard P, et al. Renal arterial resistive index is associated with severe histological changes and poor renal outcome during chronic kidney disease. *BMC Nephrol* 2012; 13: 139.
 80. Radermacher J, Ellis S, Haller H. Renal resistance index and progression of renal disease. *Hypertension* 2002; 39: 699-703.
 81. Doi Y, Iwashima Y, Yoshihara F, et al. Renal resistive index and cardiovascular and renal outcomes in essential hypertension. *Hypertension* 2012; 60: 770-7.
 82. Ennezat PV, Maréchaux S, Six-Carpentier M, et al. Renal resistance index and its prognostic significance in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 3908-13.
 83. Ciccone MM, Iacoviello M, Gesualdo L, et al. The renal arterial resistance index: a marker of renal function with an independent and incremental role in predicting heart failure progression. *Eur J Heart Fail* 2014; 16: 210-6.
 84. Pontremoli R, Viazzi F, Martinoli C, et al. Increased renal resistive index in patients with essential hypertension: a marker of target organ damage. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 360-5.
 85. Monitillo F, Citarelli G, Antoncetti V, et al. Independent and incremental role of renal resistance index in predicting mortality among heart failure outpatients. *Eur J of Heart Fail* 2014; 16 (Suppl. 2): 126.
 86. Citarelli G, Monitillo F, Antoncetti V, et al. A high renal arterial resistance index is associated to one year worsening of renal function in heart failure outpatients. *Eur J of Heart Fail* 2014; 16 (Suppl. 2): 126.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA:

Massimo Iacoviello
U.O. Cardiologia Universitaria
Azienda Ospedaliero-Universitaria
Policlinico Consorziale di Bari
Piazza Giulio Cesare 11
70124 Bari
Tel.: 0805594162
E-mail: massimo.iacovello@policlinico.ba.it

ALERT-HF: aderenza alle linee-guida nel trattamento di pazienti con insufficienza cardiaca cronica (Heart Failure)

ALERT-HF: adherence to guidelines in the treatment of patients with chronic heart failure

Franco Guarnaccia¹, Biagio Fimiani¹, Giovanni Battista Zito¹,
Giorgio Bosso², Ugo Oliviero² e i Ricercatori ALERT-HF³

¹Associazioni Regionali Cardiologi Ambulatoriali, Regione Campania

²Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Università "Federico II", Napoli

³Ricercatori ALERT-HF: Giovanni Alma; Ciro Autiero; Vincenzo Carbone; Andrea Cardone; Giovanni Carella; Andrea Carotenuto; Ciro Ciotola; Massimo Di Giorgio; Ferdinando Ferrara; Salvatore Fortunato; Alessandro Iandolo; Luciana Lerro; Domenico Montefusco; Sabato Murolo; Maurizio Olivares; Silvia Soreca.

Abstract

Introduzione - La prognosi dell'insufficienza cardiaca cronica potrebbe essere drasticamente migliorata da una più stretta aderenza alle linee-guida correnti.

Scopo e metodi - Per stabilire l'aderenza alle linee-guida, sono stati consecutivamente arruolati 660 pazienti affetti da insufficienza cardiaca cronica, seguiti dai cardiologi ambulatoriali dell'ARCA Campania. Quali indicatori di aderenza alle linee-guida sono stati considerati l'uso di ACE inibitori (ACEI), antagonisti recettoriali dell'angiotensina (ARB), beta-bloccanti, diuretici dell'ansa, antialdosteronici, digossina, terapia anticoagulante, e l'impianto di *device* cardiaci.

Risultati - L'aderenza alle linee-guida è stata valutata in tutti i pazienti con insufficienza cardiaca cronica inseriti nel registro ALERT-HF indipendentemente dal tipo di scompenso. Le caratteristiche cliniche e le comorbidità sono state considerate distintamente nei pazienti con FE <45% (HF-REF, *heart failure with reduced ejection fraction*) e in quelli con FE >45% (HF-PEF, *heart failure with preserved ejection fraction*). Tra i 660 pazienti affetti da insufficienza cardiaca cronica, 464 (70,3%) erano in terapia con beta-bloccanti, 365 (55,3%) erano trattati con un ACEI e 263 (39,8%) assumevano un ARB. 536 pazienti (81,2%) assumevano diuretici dell'ansa, ma solo 186 (28,2%) farmaci antialdosteronici. Tra i 184 pazienti con fibrillazione atriale 118 (64,1%) erano in terapia con anticoagulanti orali. Infine, solo 31 pazienti erano portatori di *device* elettrici: 10 su 195 pazienti eleggibili avevano ricevuto l'impianto di defibrillatore e 21 su 58 di un *device* per la terapia resincronizzante.

Conclusioni - Lo studio evidenzia scarsa aderenza ai percorsi diagnostico-terapeutici per la gestione dell'insufficienza cardiaca cronica, in particolar modo per quanto riguarda l'utilizzo dei farmaci antialdosteronici e della terapia anticoagulante in presenza di fibrillazione atriale. Allo stesso modo è stato rilevato uno scarso utilizzo di *device* elettrici impiantabili anche se indicati. I possibili motivi che possono sottendere tali comportamenti sono discussi e messi in relazione con i dati riportati in altri registri.

Parole chiave: linee-guida, insufficienza cardiaca cronica

Background - The prognosis of chronic heart failure (CHF) may be substantially improved by strict adherence to current therapeutic guidelines.

Aim and methods - To assess the adherence to current guidelines, 660 CHF patients consecutively referred to the ARCA Campania cardiologists were evaluated. As indicators of adherence to the guidelines, we considered use of angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI) and/or angiotensin receptor blockers (ARB), beta-blockers, loop diuretics, aldosterone antagonists, digoxin, anticoagulant therapy, and implantation of cardiac devices.

Results - The adherence to guidelines has been characterized in all the ALERT-HF patients, while the clinical characteristics and the comorbidities have been considered separately in patients with EF <45% (HF-REF, *heart failure with reduced ejection fraction*), and in patients with EF >45% (HF-PEF, *heart failure with preserved ejection fraction*). Among 660 patients affected by chronic heart failure, 464 (70.3%) were treated with a beta-blocker, 365 (55.3%) received an ACEI and 263 (39.8%) an ARB. 536

(81.2%) used loop diuretics, but only 186 patients (28.2%) an aldosterone antagonist. Among 184 patients with atrial fibrillation, 118 (64.1%) were treated with anticoagulants. As few as 31 patients received cardiac electrical stimulation devices: 10 among 195 eligible patients were implanted with a cardioverter-defibrillator and 21 among 58 eligible patients received a device for cardiac resynchronization therapy.

Conclusions - The study reveals poor adherence to current therapeutic guidelines for CHF, particularly with regard to aldosterone antagonists and anticoagulant therapy in the presence of atrial fibrillation. Even poorer is the adherence to guidelines as regards the use of implantable cardiac devices. The underlying reasons are discussed in relation to the data of other registries.

Key words: guidelines, chronic heart failure

INTRODUZIONE

L'insufficienza cardiaca cronica (CHF, *chronic heart failure*) è uno dei più importanti problemi di salute pubblica nei Paesi occidentali, con un tasso di prevalenza maggiore del 10% nei soggetti con più di 70 anni¹. A causa dell'invecchiamento della popolazione, i costi diretti della CHF sono continuamente in crescita e sono stimati intorno all'1-2% dell'intero *budget* sanitario degli USA². Le ripetute ospedalizzazioni costituiscono il principale fattore responsabile dell'aumento della spesa sanitaria³; per questo motivo è costantemente enfatizzata l'importanza del *follow-up* ambulatoriale dei pazienti, che deve intendersi anche domiciliare. A tale proposito, il nostro gruppo ha recentemente valutato l'impatto dell'ecocardiografia domiciliare in pazienti con CHF non in grado di raggiungere i distretti sanitari di pertinenza⁴.

Uno studio⁵ che ha valutato pazienti affetti da CHF dimessi dall'ospedale e inseriti in programmi di *follow-up* a lungo termine ha evidenziato come l'aderenza alle linee-guida si riduca nel tempo, suggerendo la possibilità di migliorare la storia naturale e la prognosi di questi pazienti attraverso l'adozione di più efficaci strumenti di *counselling*. Le linee-guida diagnostico-terapeutiche, redatte sulla base delle evidenze disponibili, sono sviluppate per identificare le migliori strategie gestionali per ottimizzare la prognosi dei pazienti. I motivi per cui i medici di medicina generale e gli specialisti non operano nel pieno rispetto delle linee-guida correnti restano da chiarire.

ALERT-HF (*Adherence to Guidelines in the Treatment of patients with Chronic Heart Failure*) è uno studio osservazionale disegnato dall'ARCA (Associazioni Regionali Cardiologi Ambulatoriali) Campania per

valutare l'aderenza alle linee-guida della Società Europea di Cardiologia (ESC, *European Society of Cardiology*)⁶ in un'ampia popolazione di pazienti affetti da CHF. Lo studio ALERT-HF è finalizzato anche a stimare la prevalenza di CHF tra i pazienti che afferiscono agli ambulatori di cardiologia della Regione Campania. Una seconda fase dello studio, al termine dell'arruolamento e dell'analisi dei dati, sarà indirizzata a caratterizzare l'eventuale esistenza di una relazione tra l'aderenza alle linee-guida e la storia naturale della CHF.

In un nostro precedente lavoro sono stati riportati i dati relativi ai 528 pazienti del registro ALERT-HF con ridotta frazione di eiezione (FE)⁷. Di seguito sono riportati i dati relativi all'aderenza alle linee-guida di tutti i 660 pazienti arruolati dai Cardiologi Ambulatoriali nel programma ALERT-HF, indipendentemente dal tipo di insufficienza cardiaca (con frazione di eiezione ridotta o conservata) riscontrata.

DISEGNO DELLO STUDIO

Sono stati arruolati nello studio ALERT-HF, tra novembre 2012 e gennaio 2013, 660 pazienti affetti da CHF di età maggiore o uguale a 65 anni, consecutivamente visitati presso gli ambulatori dei cardiologi dell'ARCA Campania.

Sono stati considerati criteri di inclusione la presenza di CHF, definita come una sindrome clinica stabile con segni e sintomi tipici associati a evidenza ecocardiografica di insufficienza cardiaca (riduzione della funzione sistolica valutata in base alla frazione di eiezione, o alterazione della funzione diastolica basata sulla stima Doppler e TDI delle pressioni di

riempimento), ed età ≥ 65 anni. Sono stati esclusi pazienti che presentassero: intervento cardiocirurgico eseguito nei precedenti tre mesi; età inferiore a 65 anni; impossibilità a sottoporsi a visite periodiche o a regolari analisi di laboratorio (presenza di barriere architettoniche, ampia distanza dal distretto sanitario di pertinenza); neoplasie maligne e altre malattie gravi. I criteri di esclusione sono stati scelti per minimizzare possibili fattori confondenti ed escludere la presenza di malattie che influiscono con l'aspettativa di vita.

Tutti i partecipanti hanno firmato il consenso informato e lo studio è stato condotto nel rispetto dei principi della Dichiarazione di Helsinki. Il protocollo è stato approvato dal Comitato Etico dell'Università degli Studi di Napoli "Federico II" e registrato su ClinicalTrial.gov (NCT01813331).

Diciassette cardiologi hanno partecipato alla fase di arruolamento, con una media di 39 pazienti per ogni ambulatorio e una deviazione standard di 35 (tabella 1).

I cardiologi dell'ARCA hanno raccolto i dati relativi ai fattori di rischio cardiovascolare, all'eziologia dell'insufficienza cardiaca, ai sintomi e alla classe funzionale NYHA (*New York Heart Association*). L'ecocardiogramma è stato utilizzato in tutti i pazienti per definire la tipologia dello scompenso: 522 pazienti (78,1%) hanno esibito un esame precedente, gli altri 138 (21,9%), che ne erano sprovvisti, lo hanno eseguito durante la prima visita. I pazienti con FE $\leq 45\%$ sono stati considerati affetti da CHF con frazione di eiezione ridotta (HF-REF, *heart failure with reduced ejection fraction*), mentre quelli con FE $>45\%$ in presenza di cardiopatia strutturale (ipertrofia ventricolare sinistra o dilatazione atriale sinistra) o disfunzione diastolica sono stati considerati affetti da CHF con frazione di eiezione preservata (HF-PEF, *heart failure with preserved ejection fraction*).

Per quanto riguarda l'eziologia della CHF, sono stati arruolati pazienti con cardiopatia ipertensiva, valvulopatie, cardiomiopatia dilatativa e cardiopatia ischemica (storia clinica di infarto del miocardio, pregressa rivascolarizzazione o presenza di necrosi miocardica documentata con indagini strumentali,

Tabella 1 - ALERT-HF: centri coinvolti

Centri	Pazienti arruolati (n.)
C-01 ASL Napoli 1	30
C-02 ASL Napoli 2	163
C-03 ASL Napoli 2	21
C-04 ASL Napoli 2	51
C-05 ASL Salerno	30
C-06 ASL Salerno	37
C-07 ASL Caserta	33
C-08 ASL Napoli 1	32
C-09 ASL Napoli 1	32
C-10 ASL Salerno	77
C-11 ASL Caserta	39
C-12 ASL Napoli 2	25
C-13 ASL Avellino	15
C-14 ASL Napoli 3	41
C-15 ASL Salerno	25
C-16 ASL Napoli 1	6
C-17 ASL Napoli 1	11

RMN o SPECT). Sono state considerate comorbidità la presenza di fibrillazione atriale, l'insufficienza renale cronica (CKD, *chronic kidney disease*, definita come una velocità di filtrazione glomerulare <60 ml/min/1,73 m²), il diabete mellito, la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO, diagnosticata sulla base dell'anamnesi, dei sintomi e della spirometria), l'arteriopatia periferica, lo *stroke*, l'anemia (concentrazione di emoglobina inferiore a 13 g/dl negli uomini o 12 g/dl nelle donne) e le patologie tiroidee.

L'aderenza alle linee-guida correnti è stata valutata sia per i pazienti con ridotta frazione di eiezione, che rappresentano il sottogruppo più rappresentato nello studio ALERT-HF, sia per i pazienti con frazione di eiezione conservata. Quali indicatori di aderenza sono stati considerati l'assunzione di inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACEI) o di antagonisti

recettoriali dell'angiotensina (ARB), di beta-bloccanti, di diuretici dell'ansa, di antialdosteronici nei pazienti con FE <35%, sintomatici nonostante terapia massimale, di digossina, degli anticoagulanti orali nei pazienti con fibrillazione atriale, *flutter* o in presenza di protesi valvolari, l'impianto di *device* per la terapia elettrica resincronizzante (CRT, *cardiac resynchronization therapy*) e/o di defibrillatore impiantabile (ICD, *implantable cardioverter defibrillator*). Controindicazioni all'uso dei beta-bloccanti sono state considerate: la BPCO avanzata o l'asma, il blocco atrioventricolare di secondo grado (Mobitz 2 o avanzato), la bradicardia marcata (frequenza cardiaca <50 bpm) o la sindrome del seno carotideo, l'ipotensione (pressione arteriosa sistolica <90 mmHg), l'arteriopatia obliterante periferica sintomatica e un recente episodio di insufficienza cardiaca riacutizzata. Controindicazioni all'uso degli ACEI e degli ARB sono state considerate: le reazioni allergiche al farmaco, l'anamnesi di angioedema, la presenza di stenosi dell'arteria renale bilaterale, l'insufficienza renale severa (creatinina >2,5 mg/dl) e l'ipotensione marcata (pressione arteriosa sistolica <90 mmHg). Le controindicazioni per l'uso degli antialdosteronici erano l'iperkalemia ($K^+ > 5,0$ mmol/l), l'insufficienza renale severa (creatinina >2,5 mg/dl) e l'ipotensione marcata (pressione arteriosa sistolica <90 mmHg)⁸.

Le linee-guida raccomandano l'istituzione di terapia resincronizzante nei pazienti in ritmo sinusale con una durata del QRS ≥ 120 ms e blocco di branca sinistra, FE $\leq 35\%$ e classe funzionale NYHA III o IV nonostante terapia medica ottimale, con un'aspettativa di vita maggiore di un anno. Per i pazienti in classe funzionale NYHA II le linee-guida prevedono l'indicazione in presenza di QRS ≥ 130 ms, blocco di branca sinistra e FE $\leq 30\%$ ⁹. L'impianto di ICD è raccomandato in prevenzione primaria nei pazienti con CHF sintomatica (classe NYHA II-III) e FE $\leq 35\%$ nonostante terapia medica ottimale da più di tre mesi, con un'aspettativa di vita maggiore di un anno, e - in prevenzione secondaria - nei pazienti con aritmie ventricolari sostenute sintomatiche, indipendentemente dalla FE, sempre con un'aspettativa di vita maggiore di un anno⁹.

ANALISI STATISTICA

Sono state confrontate caratteristiche cliniche, classe funzionale NYHA, comorbidità e fattori di rischio cardiovascolare dei pazienti con FE $\leq 45\%$ e di quelli con FE $> 45\%$. Le variabili continue sono state espresse come media $\pm$ DS, quelle categoriche come frequenze e percentuali. Il test *t* di Student e il test χ^2 sono stati utilizzati quando appropriato. È stato considerato statisticamente significativo un valore di $p < 0,05$.

RISULTATI

Nel corso delle 9747 visite ambulatoriali eseguite dai cardiologi ARCA nei tre mesi di arruolamento, sono stati identificati 668 pazienti consecutivi affetti da CHF (prevalenza globale: 6,8%; *range* tra i diversi cardiologi ambulatoriali 2,6 – 16,9%). Otto pazienti non rispettavano i criteri d'inclusione: cinque avevano recentemente eseguito intervento cardiocirurgico e tre erano affetti da neoplasie maligne. Dei 660 pazienti arruolati, 222 (33,6%) avevano richiesto una prima visita cardiologica, mentre 438 (66,4%) una visita di controllo. In accordo ai criteri ESC⁶, l'insufficienza cardiaca è stata classificata come di recente insorgenza in 206 pazienti (31,2%), mentre gli altri 454 (68,8%) avevano ricevuto la diagnosi di CHF da almeno un anno. I cardiologi dell'ARCA hanno eseguito un ecocardiogramma all'atto dell'arruolamento in 214 pazienti: 164 che non esibivano un ecocardiogramma precedente, 26 che portavano in visione un referto senza il calcolo della FE e 24 che esibivano due o più esami discordanti. In base alla frazione di eiezione del ventricolo sinistro e utilizzando come *cut-off* il valore percentuale del 45%, sono stati identificati 528 pazienti con disfunzione sistolica (FE $\leq 45\%$) e 132 pazienti con conservata FE (FE $> 45\%$).

Le caratteristiche dei pazienti sono riportate nella tabella 2. Come si può osservare, nel gruppo di pazienti con FE conservata sono stati riscontrati un maggior numero di soggetti di sesso femminile e più alti valori di pressione arteriosa sistolica ($p < 0,05$ in entrambi i casi). L'eziologia ipertensiva della CHF è

Tabella 2 - Caratteristiche cliniche dei pazienti affetti da insufficienza cardiaca cronica con FE≤45% (HF-REF) e >45% (HF-PEF)

	HF-REF (n. = 528)	HF-PEF (n. = 132)	p
Donne (n., %)	200 (38%)	72 (54%)	<0,05
Età (anni)	74,5 ± 10	69 ± 14	ns
65-74 anni (n., %)	285 (54%)	83 (63%)	ns
75-84 anni (n., %)	227 (43%)	47 (36%)	ns
>85 anni (n., %)	16 (3%)	2 (1%)	ns
Prima visita (n., %)	174 (33%)	48 (36%)	ns
Visita di <i>follow-up</i> (n., %)	354 (67%)	84 (64%)	ns
Parametri clinici			
PAS (mmHg)	131,5 ± 13,3	147,8 ± 11,8	<0,05
PAD (mmHg)	78,8 ± 8,6	82,5 ± 10,4	ns
frequenza cardiaca (bpm)	64,1 ± 9,7	73,5 ± 13,7	ns
Dati elettrocardiografici			
ritmo sinusale (n., %)	407 (77%)	104 (79%)	ns
fibrillazione atriale (n., %)	121 (23%)	28 (21%)	ns
BB sinistra (n., %)	58 (11%)	13 (10%)	ns
BB destra (n., %)	47 (9%)	14 (11%)	ns
Durata QRS (ms)	109 ± 23	108 ± 17	ns
Nuova diagnosi di CHF	164 (31%)	42 (32%)	ns
Eziologia			
ischemica (n., %)	346 (65%)	70 (53%)	<0,05
ipertensiva (n., %)	6 (1%)	20 (15%)	<0,05
valvulopatia (n., %)	109 (21%)	36 (27%)	ns
idiopatica (n., %)	67 (13%)	6 (5%)	<0,05
Classe funzionale NYHA			
I (n., %)	31 (6%)	17 (13%)	<0,05
II (n., %)	303 (57%)	88 (67%)	<0,05
III (n., %)	189 (36%)	27 (20%)	<0,05
IV (n., %)	5 (1%)	-	ns
FE del ventricolo sinistro (%)	36,1 ± 6,8	52,8 ± 4,4	<0,05
Peptide natriuretico di tipo B (pg/dL)	573 ± 232	492 ± 304	ns

Dati espressi come media ± DS o come percentuale quando indicato

BB, blocco di branca sinistra; CHF, *Chronic Heart Failure*; FE, frazione di eiezione; HF-PEF, *heart failure with preserved ejection fraction*; HF-REF, *heart failure with reduced ejection fraction*; PAS, pressione arteriosa sistolica; PAD, pressione arteriosa diastolica.

risultata più frequente nel gruppo con FE conservata ($p<0,05$), mentre un'eziologia ischemica è risultata più frequente nel gruppo con ridotta FE ($p<0,05$). Casi di cardiomiopatia dilatativa idiopatica erano presenti quasi esclusivamente nel gruppo di pazienti con ridotta FE. I due gruppi di scompenso erano caratterizzati da una differente distribuzione delle classi NYHA: il numero dei pazienti in classe I e II era significativamente maggiore tra gli HF-PEF, il

numero di pazienti in classe III tra i pazienti HF-REF. La cardiopatia ipertensiva rappresenta l'eziologia del HF-PEF nel 15% dei pazienti e solo dell'1% dei pazienti con HF-REF, anche se la prevalenza dell'ipertensione come fattore di rischio cardiovascolare è simile nei due gruppi: un peggior controllo dei valori di pressione arteriosa nei pazienti con HF-PEF potrebbe spiegare tale discrepanza. Gli esami diagnostici effettuati precedentemente alla prima visita sono riportati nella

Tabella 3 - Esami diagnostici e procedure interventistiche eseguiti dai pazienti affetti da insufficienza cardiaca cronica prima della prima visita

Elettrocardiogramma	660 (100%)
Ecocardiogramma	522 (78,1%)
Angiografia coronarica	237 (35%)
Rivascolarizzazione coronarica* angioplastica by-pass aorto-coronarico	128 (30,8%) 110 (26,4%)
Radiografia del torace	206 (30,8%)
Test ergometrico	142 (21,3%)
ECG-Holter	206 (30,8%)
RMN cardiaca	6 (0,9%)
Peptide natriuretico atriale di tipo B	412 (62,4%)

* I dati relativi alla rivascolarizzazione coronarica sono riferiti ai 416 pazienti con cardiopatia ischemica

tabella 3. Tutti i pazienti avevano eseguito un elettrocardiogramma prima della visita, mentre solo 522/660 (78,1%) avevano eseguito un ecocardiogramma. La prevalenza dei fattori di rischio cardiovascolare e la presenza di comorbidità sono riassunte nella tabella 4.

La percentuale di utilizzo dei diversi farmaci è riportata nella tabella 5 e sarà discusso in dettaglio nella prossima sezione. I farmaci usati dai pazienti con le dosi quotidiane medie sono riassunti nella tabella 6.

DISCUSSIONE

Nonostante le evidenze scientifiche a supporto e l'ampia disponibilità di linee-guida internazionali ampiamente condivise per il *management* della CHF, le terapie prescritte restano scarsamente impiegate nella vita reale. Infatti, un ampio numero di pazienti candidati non è trattato secondo linee-guida sia nel *setting* ospedaliero sia in quello ambulatoriale, con importanti implicazioni prognostiche¹⁰⁻¹¹.

Sebbene effettuato in un contesto di pazienti ambulatoriali, la maggior parte dei quali seguiti dal proprio specialista cardiologo di fiducia, lo studio ALERT-HF ha messo in evidenza uno scarso utilizzo delle misure terapeutiche considerate indicatori di qualità (assunzione di ACEI o di ARB, di beta-bloccanti, di diuretici dell'ansa, di antialdosteronici nei pazienti con FE <35%, sintomatici nonostante terapia massimale, di

Tabella 4 - Fattori di rischio cardiovascolare e comorbidità nei pazienti affetti da insufficienza cardiaca cronica con FE≤45% (HF-REF) e >45% (HF-PEF)

	HF-REF (n. = 528)	HF-PEF (n. = 132)	p
<i>Fattori di rischio cardiovascolare</i>			
- Ipertensione	421 (80%)	111 (84%)	ns
- Dislipidemia	264 (50%)	65 (49%)	ns
- Obesità	180 (34%)	52 (39%)	ns
- Fumo di sigaretta	119 (22%)	25 (19%)	ns
<i>Comorbidità</i>			
- Fibrillazione atriale	148 (28%)	36 (27%)	ns
- Diabete mellito	216 (41%)	57 (43%)	ns
- Insufficienza renale cronica	74 (14%)	14 (11%)	ns
- Broncopneumopatia cronica ostruttiva	184 (35%)	43 (32%)	ns
- Arteriopatia obliterante periferica	84 (16%)	13 (10%)	ns
- Stroke	35 (7%)	8 (6%)	ns
- Anemia	42 (8%)	9 (7%)	ns
- Patologia tiroidea	44 (8%)	10 (8%)	ns

HF-PEF, heart failure with preserved ejection fraction; HF-REF, heart failure with reduced ejection fraction

Tabella 5 - Utilizzo dei farmaci nei 660 pazienti
con insufficienza cardiaca cronica

Farmaci	Trattati	Contro- indicati	Non trattati
Beta-bloccanti	462 (70%)	25 (3,8%)	172 (26%)
ACEI	365 (55,3%)	12 (1,8%)	283 (42,9%)
ARB	263 (39,8%)	4 (0,6%)	393 (59,6%)
Diuretici dell'ansa	536 (81,2%)	2 (0,3%)	122 (18,5%)
Antagonisti aldosteronici	186 (28,2%)	5 (0,7%)	469 (71,1%)
Digossina	135 (20,5%)	1 (0,2%)	524 (79,3%)
Anticoagulanti orali*	118 (64,1%)	2 (1,1%)	64 (34,8%)
Farmaci antitrombotici	426 (64,6%)	1 (0,1%)	233 (35,3%)
Insulina**	94 (34,4%)	0	179 (65,6%)
Antidiabetici orali**	177 (64,8%)	52 (19,1%)	44 (16,1%)
ICD***	31 (15,9%)	0	164 (84,1%)
CRT-D****	21 (36,2%)	0	37 (63,7%)

* L'uso di anticoagulanti è riferito ai 184 pazienti affetti da fibrillazione atriale

** L'uso dei farmaci antidiabetici è stato considerato nei 273 pazienti affetti da diabete mellito

*** L'impianto di ICD è stato considerato nei 195 pazienti con FE $\leq$ 35% (10 pazienti solo ICD, 21 CRT-D)

**** L'impianto di CRT-D è stato considerato nei 58 pazienti con indicazione clinica.

digossina, degli anticoagulanti orali nei pazienti con fibrillazione atriale, *flutter* o in presenza di protesi valvolari e l'impianto di *device* per la CRT e/o di ICD).

Per esempio, circa il 26% dei pazienti arruolati non assumeva beta-bloccanti anche in assenza di controindicazioni. La maggior parte dei pazienti trattati con beta-bloccanti assumeva carvedilolo (198 pazienti) o bisoprololo (131 pazienti); 89 pazienti erano in trattamento con metoprololo, 46 pazienti con nebivololo, raggiungendo una frequenza cardiaca inferiore a 70 bpm nella maggior parte dei casi (352/462, pari al 76% dei pazienti trattati) con una dose di farmaco pari a circa il 70% della dose massima usata negli studi clinici¹² (tabella 6); è da sottolineare che, almeno

Tabella 6 - Farmaci prescritti e dosaggi medi

	Pazienti trattati n. (%)	Dose giornaliera (mg)*
<i>Beta-bloccanti</i> (n. = 464)		
Carvedilolo	198 (42,7)	38,5 $\pm$ 22,5
Bisoprololo	131 (28,2)	4,25 $\pm$ 3,5
Metoprololo	89 (19,2)	125 $\pm$ 65
Nebivololo	46 (9,9)	3,75 $\pm$ 2,25
<i>ACE-Inibitori</i> (n. = 365)		
Enalapril	115 (31,5)	12,5 $\pm$ 3,25
Lisinopril	49 (14)	6,25 $\pm$ 3,75
Ramipril	201 (55,1)	7,25 $\pm$ 3,25
<i>ARB</i> (n=263)		
Candesartan	62 (23,6)	30,5 $\pm$ 5
Losartan	71 (27)	52,5 $\pm$ 28
Valsartan	98 (37,3)	260 $\pm$ 60
Irbesartan	32 (12,8)	180 $\pm$ 40
<i>Antagonisti aldosteronici</i> (n. = 186)		
Spironolattone	158 (84,9)	37,5 $\pm$ 25
Canrenone	28 (15,1)	50 $\pm$ 25

*Dati espressi come media $\pm$ deviazione standard
ARB: *Angiotensin receptor blocker*.

nei pazienti HF-REF, erano utilizzati solo i beta-bloccanti con un'indicazione *evidence based*. Inoltre, soltanto 21/528 pazienti assumevano ivabradina *on top* alla terapia con beta-bloccanti, raggiungendo una frequenza cardiaca a riposo inferiore a 70 bpm nella maggior parte dei casi. La percentuale di pazienti con CHF in terapia con beta-bloccanti (70%) è risultata significativamente inferiore a quella riportata da altri Registri sull'insufficienza cardiaca. Per esempio, nello studio IMPROVE-HF (*Improve the Use of Evidence-Based Heart Failure Therapies in the Outpatient Setting*)¹³, l'86% dei pazienti usava beta-bloccanti e la differenza non è spiegabile sulla base del tasso di pazienti con cardiopatia ischemica, sostanzialmente simile (64%

nello studio IMPROVE HF *versus* 63% nello studio ALERT-HF). Tuttavia, un tasso minore di prescrizione di beta-bloccanti (76%) è stato riportato anche per i pazienti del registro OPTIMIZE-HF (*Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure*)¹⁴.

Nello studio ALERT-HF, il 43% dei pazienti non assumeva un ACEI (45,4% nel gruppo con ridotta FE), e il 60% non era in terapia con ARB (61,7% nel gruppo con ridotta FE), anche se tali farmaci sono indicati dalle linee-guida con livello di evidenza IA. È, inoltre, da sottolineare che un'alta percentuale di pazienti era trattata con ARB, nonostante i costi superiori e le indicazioni a favore degli ACEI, e che 137 pazienti (20,7%) assumevano contemporaneamente ACEI e ARB. Purtroppo, ai ricercatori dell'ARCA Campania non era stato richiesto di registrare le cause della mancata prescrizione o dell'eventuale sospensione degli ACEI (insorgenza di tosse, altri effetti collaterali) e, quindi, non è stato possibile stabilire i motivi che sottendono lo scarso impiego assoluto di questi farmaci e l'impiego relativamente preferenziale degli ARB.

Nel nostro studio, il 71% dei pazienti non aveva in terapia un antagonista aldosteronico (68,4 nei pazienti HF-REF), controindicato o sospeso per effetti collaterali solo in cinque pazienti. I nostri risultati sono comparabili con quelli del registro GWTG-HF (*Get With the Guidelines-Heart Failure*) e dell'IMPROVE-HF. Da un'analisi del registro GWTG-HF¹⁵, emerge che più dei due terzi dei pazienti con indicazione erano dimessi senza prescrizione di antialdosteronico e nello studio IMPROVE-HF solo il 34,5% dei pazienti candidati al trattamento assumeva effettivamente antialdosteronici all'inizio dello studio¹³. Anche nel Registro IN-HF (*Italian Network on Heart Failure*) solo il 38% dei pazienti con CHF assumeva un antialdosteronico, anche se l'aderenza alle altre terapie indicate (beta-bloccanti, ACEI e ARB) nel corso di un *follow-up* annuale risultava maggiore rispetto a quanto riscontrato nello studio ALERT¹⁶.

È da rilevare che i pazienti che non assumevano antialdosteronici erano gli stessi che non assumevano beta-bloccante e/o ACEI (età 68-78 anni, assenza di deterioramento cognitivo marcato, disponibilità di

uno specialista cardiologo di riferimento). La scarsa aderenza alla terapia con antialdosteronici, peraltro, non sembrerebbe essere spiegata dalla presenza di disfunzione renale: il GFR stimato e i valori di potassiemia risultavano nei limiti in quasi tutti i pazienti non trattati (dati non riportati). E, quindi, il sottoutilizzo di questi farmaci non sembrerebbe dipendere dalla necessità di monitorare livelli di potassio e funzione renale. La comparsa di ginecomastia negli uomini potrebbe invece aver giocato un ruolo importante.

Nel nostro studio, 37/58 pazienti che rientravano nei criteri per la terapia resincronizzante non hanno impiantato *device* elettrici. Inoltre, tra i 195 pazienti in classe III NYHA e FE $\leq 35\%$, 164 pazienti (84%) non sono stati sottoposti né a impianto di ICD né a terapia CRT-D, con un tasso di aderenza alla terapia con *device* sicuramente inferiore rispetto agli altri registri. Nel registro GWTG-HF, per esempio, tra i 33.898 pazienti ricoverati per insufficienza cardiaca, il 12,4% era dimesso con *device* per CRT¹⁴. L'uso appropriato della terapia resincronizzante era inferiore a quanto necessario, ma sicuramente maggiore rispetto a quello riportato nello studio ALERT-HF.

Erano affetti da fibrillazione atriale (FA) 184 pazienti (148 nel gruppo con FE ridotta): 145 da FA permanente, 33 da FA persistente e 6 da FA parossistica. Il punteggio CHA₂DS₂-VASC era almeno 2, considerando che tutti i pazienti arruolati nello studio ALERT-HF erano affetti da insufficienza cardiaca e avevano più di 65 anni (media del punteggio CHA₂DS₂-VASC nella popolazione in esame $4,3 \pm 1,2$). Per questo motivo, quasi tutti i pazienti ALERT-HF (a eccezione di un unico paziente con anamnesi di recente gastrite emorragica) avrebbero dovuto assumere terapia anticoagulante, presentando peraltro un punteggio HAS-BLED accettabile ($2,7 \pm 0,8$). Tuttavia, 64 pazienti con FA (52 nel gruppo HF-REF) ed elevato rischio tromboembolico non ricevevano l'opportuna terapia in assenza di controindicazioni: 34 pazienti erano stati considerati "troppo vecchi" per assumere il farmaco, 12 non erano a conoscenza di essere affetti da FA, 20 avevano rifiutato i controlli periodici dell'INR. Tra essi, 14 pazienti assumevano aspirina.

CONCLUSIONI

Il risultato principale dello studio ALERT-HF è rappresentato dal basso tasso di pazienti con CHF correttamente in terapia secondo le linee-guida ESC, soprattutto per quanto riguarda l'impiego di antialdosteronici e della terapia anticoagulante nei pazienti candidati. Un altro importante risultato è rappresentato dal basso numero di impianti di *device* per ICD e CRT, che in una casistica direttamente estrapolata dal "mondo reale" risulta significativamente inferiore rispetto a quanto riportato in altri registri in cui è stata valutata l'appropriatezza della terapia elettrica nei pazienti con scompenso cardiaco.

La netta differenza che esiste tra le terapie realmente seguite dai pazienti nella pratica clinica quotidiana e quelle raccomandate dalle linee-guida riflette l'inadeguata conoscenza delle stesse e la mancanza di una corretta metodologia di stadiazione e gestione dei pazienti con insufficienza cardiaca. Tale *gap* si manifesta anche nella gestione ambulatoriale della CHF, in particolar modo per quanto riguarda la terapia con *device* elettrici. La scarsa aderenza alle linee-guida correnti nel *setting* ambulatoriale potrebbe anche riflettere un inadeguato aggiornamento degli specialisti e la difficoltà ad accettare e fare proprie le nuove strategie terapeutiche senza un adeguato periodo di studio e approfondimento.

LIMITI DELLO STUDIO

I dati riportati nello studio ALERT-HF presentano numerose limitazioni. In primo luogo, i risultati non sono estendibili ad altre popolazioni con CHF seguite in diversi ambiti clinici. Inoltre, non sono disponibili i risultati di test psicologici atti a evidenziare la presenza di lievi deficit cognitivi, anche se le modalità di arruolamento e *follow-up* hanno permesso di escludere severe alterazioni cognitive. Allo stesso modo, l'*assessment* clinico dei pazienti arruolati sarebbe potuto essere più dettagliato, anche se quasi tutti i pazienti hanno mostrato una discreta capacità funzionale essendo in grado di raggiungere da soli i distretti sanitari di

pertinenza. Infine, sarebbe stato di grande interesse confrontare le caratteristiche di base di sottogruppi di pazienti trattati in maniera inadeguata per identificare il ruolo potenziale delle terapie non assunte. Ciò non è stato possibile nel presente studio principalmente a causa delle piccole dimensioni dei sottogruppi di pazienti così individuati.

A tale scopo è stato proposto il protocollo di studio ALERT-HF ARISE (Aderenza alle Linee Guida nel Trattamento di Pazienti Affetti da Heart Failure ARca Italia Studio Osservazionale), su scala nazionale, rivolto ad aumentare la numerosità del campione e caratterizzare eventuali differenze regionali nella gestione ambulatoriale dei pazienti con insufficienza cardiaca.

Bibliografia

1. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al. Heart disease and stroke statistics--2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2011; 123: e18-e209.
2. Kazi DS, Mark DB. The economics of heart failure. *Heart Fail Clin* 2013; 9: 93-106.
3. Fang J, Mensah GA, Croft JB, Keenan NL. Heart failure-related hospitalization in the U.S., 1979 to 2004. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:428-34.
4. Soreca S, Aprile S, Cardone A, et al. Management of chronic heart failure: Role of home echocardiography in monitoring care programs. *World J Cardiol* 2012; 4: 72-6.
5. Fonarow GC. Improving quality of care and outcomes for heart failure: role of registries. *Circ J* 2011; 75:1783-90.
6. McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur Heart J* 2012; 33:1787-847.
7. Guarnaccia F, Fimiani B, Zito GB, et al; and the ALERT-HF Investigators. ALERT-HF: adherence to guidelines in the treatment of patients with chronic heart failure. *J Cardiovasc Med* 2014; 15: 491-7.
8. Di Lenarda A, Scherillo M, Maggioni AP, et al; TEMISTOCLE Investigators. Current presentation and management of heart failure in cardiology and internal medicine hospital units: a tale of two worlds--the TEMISTOCLE study. *Am Heart J* 2003; 146: E12.
9. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, et al. ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J* 2013; 34: 2281-329.
10. Stafford RS, Radley DC. The underutilization of cardiac medications of proven benefit, 1990 to 2002. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:56-61.
11. Lee DS, Tu JV, Juurlink DN, et al. Risk-treatment mismatch in the pharmacotherapy of heart failure. *JAMA* 2005; 294:1240-7.
12. Maggioni AP, Sinagra G, Opasich C, et al. Beta blockers in patients with congestive heart failure: guided use in clinical practice Investigators. Treatment of chronic heart failure with beta adrenergic blockade

beyond controlled clinical trials: the BRING-UP experience. Heart 2003; 89: 299-305.

13. Albert NM, Fonarow GC, Yancy CW, et al. Outpatient cardiology practices with advanced practice nurses and physician assistants provide similar delivery of recommended therapies (findings from IMPROVE HF). Am J Cardiol 2010; 105: 1773-9.
14. Mentz RJ, Fiuzat M, Wojdyla DM, et al. Clinical characteristics and outcomes of hospitalized heart failure patients with systolic dysfunction and chronic obstructive pulmonary disease: findings from OPTIMIZE-HF. Eur J Heart Fail 2012; 14: 395-403.
15. Shah B, Hernandez AF, Liang L, et al.; for the Get With the Guidelines Steering Committee. Hospital variation and characteristics of implantable cardioverterdefibrillator use in patients with heart failure: data from the GWTHG-HF (Get With The Guidelines-Heart Failure) registry. J Am Coll Cardiol 2009; 53: 416-22.
16. Tavazzi L, Senni M, Metra M, et al.; IN-HF (Italian Network on Heart Failure) Outcome Investigators. Multicenter prospective observational

study on acute and chronic heart failure: one-year follow-up results of IN-HF (Italian Network on Heart Failure) outcome registry. Circ Heart Fail 2013; 6: 473-81.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA:

Ugo Oliviero
Dipartimento di Scienze mediche traslazionali
Università degli Studi "Federico II"
Napoli
Tel. 0817463369
Fax: 0817463369
E-mail: ugo.oliviero@unina.it

Cuore e diabete: una relazione pericolosa

Heart and diabetes: a dangerous relationship

Giacinta Guarini

U.O. Malattie Cardiovascolari, ASL 5, Pisa
Ospedale Santa Maria Maddalena, Volterra (Pisa)

Abstract

I pazienti affetti da diabete mellito, indipendentemente dalla coesistenza dei classici fattori di rischio cardiovascolare per lo sviluppo di coronaropatia e complicanze cardiovascolari maggiori, presentano un rischio circa quattro volte più elevato rispetto alla popolazione generale di sviluppare scompenso cardiaco. Si parla, infatti, di cardiopatia diabetica per intendere quella eterogenea "malattia del miocardio", propria del diabetico, che sembra essere il risultato finale di molteplici *noxae* patogene quali le alterazioni metaboliche (iperglicemia, ipertrigliceridemia), lo squilibrio ormonale (iperinsulinemia), la disfunzione mitocondriale e quella microvascolare. Il comune denominatore della cardiopatia diabetica appare essere lo stress ossidativo, che agisce in un circolo vizioso sostenendo e potenziando lo sviluppo di nuove alterazioni cellulari e tissutali che condurranno alla disfunzione miocitaria. Nell'articolo si riportano i principali meccanismi molecolari implicati nello sviluppo della cardiopatia diabetica.

Parole chiave: cardiomiopatia diabetica, stress ossidativo, disfunzione microvascolare, disfunzione mitocondriale

Regardless of the concomitant presence of classical cardiovascular risk factors for the development of coronary artery disease and major cardiovascular complications, it is more and more obvious that patients with diabetes mellitus exhibit a 4-fold increased risk of developing heart failure, as compared with the general population. Now, this pathological entity is addressed as diabetic cardiomyopathy. It describes the heterogeneous disease affecting the myocardium own of diabetic, which seems to be the end result of multiple pathogenic *noxae*, including metabolic abnormalities (hyperglycemia, hypertriglyceridemia), hormonal imbalance (hyperinsulinemia), microvascular and mitochondrial dysfunction. Oxidative stress appears to be the common denominator of the diabetic cardiomyopathy. It acts like a vicious cycle reinforcing and supporting the development of new cell and tissue alterations that lead to cardiac myocytes dysfunction. Here the main molecular mechanisms involved in the development of diabetic cardiomyopathy are discussed.

Keywords: diabetic cardiomyopathy, reactive oxygen species, microvascular dysfunction, mitochondrial dysfunction

EPIDEMIOLOGIA

Tra le malattie croniche, il diabete ha un elevato impatto in termini socioeconomici. Questo perché ha una diffusione che può essere definita epidemica. I dati Istat 2009-2010¹ indicano che la prevalenza del diabete nella popolazione adulta è in regolare aumento nell'ultimo decennio. Dal 2001 al 2010 la percentuale è passata dal 3,9 al 4,9% della popolazione (5,2% per le donne e 4,5% per gli uomini), pari a circa 3.000.000 di persone. La prevalenza del diabete aumenta con

l'età, fino al 19,8% nelle persone con età uguale o superiore ai 75 anni. Nelle fasce d'età tra 18 e 64 anni la prevalenza è maggiore fra gli uomini, mentre oltre i 65 anni è più alta tra le donne. Nel 2011² sono quasi 3 milioni le persone che dichiarano di essere affette da diabete, il 4,9% della popolazione italiana. La gestione del diabete, attualmente, sfiora quasi i 10 miliardi della spesa sanitaria complessiva e la maggior parte è legata al peso che hanno le complicanze, soprattutto quelle cardiovascolari. Infatti, all'incirca la metà delle spese complessive per il diabete è legata ai ricoveri ospedalieri e le complicanze cardiovascolari

sono la prima causa dei ricoveri per il diabete. Dal punto di vista nosologico il diabete rappresenta una delle prime cause di morte nei Paesi sviluppati. Dati recenti evidenziano che, mediamente, il paziente diabetico ha un rischio doppio di sviluppare eventi cardiovascolari maggiori rispetto alla popolazione non diabetica. In particolare, la malattia coronarica e lo stroke rappresentano la principale causa di morte, soprattutto nel sesso maschile. Ma quello che risulta più evidente è che, nella popolazione diabetica, l'incidenza di scompenso cardiaco è molto superiore a quella della popolazione generale, con una prevalenza che varia tra 12 e 22%, secondo l'età, rispetto all'1-4% della popolazione generale³.

EZIOPATOGENESI

I pazienti affetti da diabete mellito possono sviluppare una disfunzione ventricolare sinistra, in assenza di eventi ischemici acuti, indipendentemente dalla concomitanza di coronaropatia e dalla presenza di eventuali altri fattori di rischio associati, una condizione nota come cardiopatia diabetica⁴. Al momento non esiste una spiegazione univoca, mentre risulta chiaro che sia le alterazioni del metabolismo energetico⁵ sia la concomitante disfunzione microvascolare⁶ e mitocondriale⁷ svolgono un ruolo chiave nello sviluppo della cardiopatia diabetica⁸.

Effetti metabolici sistemici e cardiaci del diabete mellito

Uno dei principali effetti del diabete sul metabolismo energetico generale consiste nello *shift* tra il catabolismo dei carboidrati e quello degli acidi grassi, a favore di questi ultimi. Nei soggetti affetti da diabete, infatti, la betaossidazione degli acidi grassi e/o dei corpi chetonici è potenziata, a scapito del metabolismo dei carboidrati e dell'acido lattico⁵. Quest'alterazione metabolica è da mettere in relazione primariamente con la perdita dell'azione dell'insulina sulle cellule adipose e con il conseguente rilascio di acidi grassi

nel plasma. Al contempo, a livello epatico si verifica un'accelerata produzione di glucosio, che si accoppia a una ridotta capacità di *uptake* e di utilizzo di glucosio a livello muscolare e adipocitario, con successivo sviluppo di iperglicemia. L'effetto complessivo dell'iperinsulinemia a livello sistemico è quello di indurre un'aumentata circolazione di acidi grassi, i quali vengono captati in maggior misura a livello epatico e convertiti in corpi chetonici.

Come il metabolismo generale, anche quello cardiaco è fortemente condizionato e modificato dai tassi circolanti di glucosio, acidi grassi, corpi chetonici e lattato, ma anche dai livelli di catecolamine, ormoni circolanti e insulina⁹. In un "cuore sano", la produzione di ATP dipende per il 50-80% dal catabolismo degli acidi grassi e per la restante quota dal metabolismo del glucosio e del lattato. Nel "cuore diabetico" si verifica un significativo incremento nell'utilizzo di corpi chetonici, che competono con gli acidi grassi liberi per l'ossidazione e la conversione in Acetyl Coenzima A (CoA)¹⁰. Altra anomalia del cuore diabetico è l'alterata/ridotta ossidazione del glucosio. L'iperglicemia associata alla resistenza insulinica è, infatti, responsabile di una ridotta esposizione del trasportatore cellulare di glucosio a livello miocardico (GLUT-4) e dell'inibizione dell'enzima centrale della ossidazione dei carboidrati (ciclo dell'acido citrico), la piruvato deidrogenasi (PDH). L'enzima PDH è normalmente inattivato mediante fosforilazione a opera della PDH kinasi e attivato mediante defosforilazione a opera della PDH fosfatasi. L'espressione della PDH kinasi è aumentata nel diabete, a causa dell'aumentata attivazione del recettore α dei proliferatori dei perossisomi (PPAR- α), che a loro volta alterano l'espressione genica di fattori implicati nel metabolismo energetico¹¹. Contemporaneamente, la variazione del rapporto tra nicotinamide adenina dinucleotide ridotta (NADH) e la sua isoforma ossidata (NAD⁺), a favore di quest'ultima, e l'incremento di Acetyl CoA a sfavore della controparte "libera" sono fattori che condizionano nel paziente affetto da diabete un'aumentata espressione dell'enzima PDH kinasi, con conseguente disattivazione per fosforilazione della PDH e ridotta ossidazione del piruvato.

Ruolo dell'iperglicemia e della resistenza insulinica

In modelli animali di diabete mellito tipo 2, un aumento a livello miocardico del *signalling* intracellulare dell'insulina sembra essere direttamente responsabile della disfunzione ventricolare sinistra riscontrata in questi soggetti¹². Attraverso un modello animale di delezione selettiva del recettore insulinico miocardico (topi CIRKO), un gruppo di ricercatori è riuscito a documentare lo sviluppo di disfunzione cardiomiocitaria, ridotta capacità della respirazione mitocondriale e ridotta espressione di geni della catena fosforilativa cellulare¹³. In tali animali, come già osservato in pazienti affetti da diabete mellito e obesità, si osservava un aumento del disaccoppiamento mitocondriale, indotto dall'elevata generazione di specie reattive dell'ossigeno (ROS), conseguenza dell'aumentata ossidazione di acidi grassi liberi. Queste alterazioni del metabolismo energetico e mitocondriale potrebbero essere alla base della ridotta efficienza cardiaca¹⁴.

Tossicità da lipidi

Uno dei tratti metabolici salienti del diabete mellito è la cardiotossicità da lipidi, collegata alle alterazioni del metabolismo energetico descritte nei paragrafi precedenti. La cardiotossicità sembra essere direttamente correlata non all'aumentata disponibilità di triacilglicerolo per sé, ma di lipidi detti "intermedi", come le ceramidi, il diacilglicerolo e i fosfolipidi ossidati. L'accumulo intracellulare di tali frazioni lipidiche è stato riprodotto in vari modelli sperimentali¹⁵⁻¹⁶ e documentato nell'uomo a livello miocardico, anche in soggetti affetti da diabete mellito non complicato. La presenza di steatosi cardiaca si associa a disfunzione ventricolare sisto-diastolica, indipendente dalla presenza o meno di concomitanti alterazioni microvascolari o macrovascolari¹⁷⁻¹⁹. La disfunzione ventricolare sinistra potrebbe essere la conseguenza diretta di un aumento dell'apoptosi cellulare cardiaca, dovuta in ultima analisi a un'eccessiva produzione di ROS, con successiva disfunzione mitocondriale e del reticolo sarcoplasmatico²⁰⁻²¹.

Ruolo della disfunzione mitocondriale

Nel cuore di soggetti diabetici (tipo 1 e tipo 2) e in modelli animali di diabete mellito, l'eccesso di ossidazione degli acidi grassi si accompagna a un aumentato consumo miocardico di ossigeno (MVO_2), non associato a un corrispondente aumento della contrattilità miocardica (ridotta efficienza cardiaca)²²⁻²³. A livello microstrutturale, l'aumento del MVO_2 associato a una ridotta efficienza cardiaca è da mettere verosimilmente in relazione con le conseguenze dell'incrementata beta-ossidazione degli acidi grassi. Alla disfunzione mitocondriale, manifesta anche come disaccoppiamento della fosforilazione ossidativa (*mitochondrial uncoupling*), fa seguito la ridotta produzione di adenosintrifosfato (ATP) e la deplezione delle riserve energetiche cellulari²⁴. Il disaccoppiamento mitocondriale è mediato dalle proteine disaccoppianti (*uncoupler*), attivate dall'aumentato flusso di protoni a livello dei complessi della catena fosforilativa, a opera dell'aumentata ossidazione di acidi grassi e dell'incremento della generazione di specie reattive dell'ossigeno (ROS)²⁵⁻²⁷.

Diverse sperimentazioni su animali e studi clinici condotti in pazienti affetti da diabete mellito (tipo 1 e tipo 2) hanno accertato il ruolo centrale della disfunzione mitocondriale nello sviluppo delle complicanze del diabete mellito e, in particolare, della cardiopatia diabetica. Inoltre, modificazioni della funzione mitocondriale sono state implicate nella patogenesi di numerose altre malattie cardiovascolari. La maggior parte delle prove disponibili è derivata da modelli animali di obesità e diabete. Tuttavia, negli ultimi decenni, studi sull'uomo hanno confermato la maggior parte dei dati ottenuti in modelli animali. Alterazioni mitocondriali sono state documentate nel muscolo scheletrico isolato da pazienti con insulino-resistenza, diabete di tipo 2 e sindrome metabolica. Tra le principali alterazioni descritte, sono da ricordare una diminuita sintesi di ATP e l'alterazione del potenziale di membrana mitocondriale secondarie al disaccoppiamento mitocondriale, una riduzione del *pool* mitocondriale cellulare che risulta essere alterato strutturalmente, un deterioramento dell'attività degli enzimi mitocondriali

e la disregolazione della biogenesi mitocondriale²⁸⁻³⁰. In pazienti affetti da diabete e squilibrio metabolico, una riduzione del rapporto tra fosfocreatina e ATP nel tessuto cardiaco è stata associata a cambiamenti negli indici di funzione diastolica valutati con la risonanza magnetica e con la spettroscopia di massa³¹. Risultati simili sono stati ottenuti in pazienti affetti da diabete e funzione cardiaca normale valutata mediante ecocardiografia, suggerendo che queste anomalie possono precedere e potenzialmente sottendere lo sviluppo di cardiomiopatia diabetica. In un altro studio, Anderson e coll. hanno direttamente dimostrato l'insufficiente capacità respiratoria mitocondriale nel tessuto atriale di pazienti affetti da diabete di tipo 2 sottoposti a intervento chirurgico di bypass coronarico. È importante sottolineare che la disfunzione mitocondriale era evidente in tutti i pazienti, compresi quelli con livelli normali di emoglobina glicata (HbA1c <6,0%). Lo stesso gruppo di ricercatori ha inoltre dimostrato una maggiore produzione di perossido di idrogeno (H₂O₂), che è stata associata alla deplezione di glutazione e all'aumento dei livelli di proteine modificate dai ROS³².

In associazione ai cambiamenti funzionali dei mitocondri nel muscolo scheletrico e cardiaco, è stata descritta una serie di alterazioni morfologiche e della biogenesi mitocondriale. La biogenesi mitocondriale è un processo dinamico che regola e determina il contenuto e la composizione dei mitocondri nel tessuto. Gli stimoli che aumentano la biogenesi mitocondriale, attraverso lo stimolo alla replicazione del DNA mitocondriale, regolano la composizione e l'incorporazione delle proteine codificate dal nucleo nelle membrane mitocondriali e nella matrice. Variazioni del numero e delle dimensioni dei mitocondri nel tessuto miocardico e nel muscolo scheletrico sono state osservate in pazienti con insulino-resistenza e obesità. Sembra inoltre che il numero e le dimensioni mitocondriali possano essere predittivi dell'efficienza della respirazione mitocondriale³³. Infatti, nonostante si osservi un incremento della biogenesi mitocondriale, la funzione respiratoria mitocondriale e/o la produzione di ATP è alterata in questi soggetti, a significare che la mitocondriogenesi non è accoppiata a un aumento della funzione mitocondriale. La biogenesi mitocondriale

è un processo che richiede l'espressione coordinata delle proteine codificate dal DNA mitocondriale (mt-DNA) e la loro importazione corretta nella matrice mitocondriale a opera di traslocatori e complessi proteici di importazione. I mitocondri hanno un proprio DNA, che codifica 13 subunità del sistema di fosforilazione ossidativa, mentre le restanti subunità che compongono la catena fosforilativa (OXPHOS) e altre proteine mitocondriali sono codificate dal DNA nucleico. Due fattori trascrizionali giocano un ruolo chiave nella comunicazione tra nucleo cellulare e mitocondrio: i fattori respiratori nucleari (NRFs), che legano e attivano i promotori di diversi geni nucleari che codificano componenti della OXPHOS, e il fattore di trascrizione mitocondriale A (mt-TFA), che regola la replicazione del mt-DNA e la sua trascrizione. A monte di questi fattori di trascrizione si inserisce un importante co-attivatore, il *PPAR γ -activated receptor coactivator - 1 α* (PGC-1 α), il quale coattiva la biogenesi mitocondriale attraverso la sua interazione con NRFs. Inoltre, il PGC-1 α migliora la fosforilazione ossidativa. Attraverso studi condotti su biopsie muscolari, è stato possibile dimostrare che l'espressione di questo fattore è ridotto nei pazienti con diabete di tipo 2 e nei loro familiari. Tale condizione potrebbe essere invertita trattando i pazienti con il rosiglitazone, un farmaco ad azione insulino sensibilizzante³⁴.

Ruolo della disfunzione microvascolare

Diversi studi clinici hanno mostrato nei soggetti affetti da diabete importanti cambiamenti morfologici a livello vascolare coronarico che comprendono l'ispessimento della parete arteriosa³⁵ e della membrana basale dei capillari, la presenza di depositi positivi di acido periodico di Schiff nella parete delle piccole arterie³⁶, microaneurismi, fibrosi interstiziale e perivascolare³⁷. Inoltre, studi su piccole arterie e arteriole di soggetti affetti da diabete hanno dimostrato che la disfunzione vasomotoria del microcircolo, consistente nella compromissione dei meccanismi di rilascio vascolare endotelio-mediato ed endotelio-indipendente, precede

la comparsa delle alterazioni morfologiche³⁸⁻³⁹. In pazienti affetti da diabete mellito, una compromissione importante della vasodilatazione coronarica è stata dimostrata dopo stimoli farmacologici (principalmente acetilcolina-ACh) o stimoli meccanici (*cold pressor test* e iperventilazione). Queste anomalie vasomotorie sono dimostrabili a livello coronarico anche in assenza di stenosi coronariche e sono indipendenti dalla concomitante presenza di altri fattori di rischio cardiovascolare³⁵. Bagi e coll. hanno dimostrato che la vasodilatazione arteriolare in risposta a variazione di pressione (risposta o vasodilatazione miogenica) e quella indotta da adenosina non erano compromesse nel diabete; al contrario, risultava significativamente alterata la dilatazione in risposta a concentrazioni crescenti di ACh o di donatori dell'ossido nitrico (NO)⁴⁰. Tali alterazioni vascolari sembravano essere in relazione con l'aumentata produzione di superossido. Infatti, la somministrazione intraluminale della superossido dismutasi (SOD) ripristinava la dilatazione flusso mediata e in risposta alla somministrazione di ACh e NO. Inoltre, nello stesso anno Miura e coll. hanno confermato la presenza di una ridotta vasodilatazione in risposta all'ipossia nelle arteriole coronariche umane isolate da pazienti affetti da diabete di tipo 1 e di tipo 2, che è stata attribuita, almeno in parte, a una diminuita attività dei canali del potassio ATP-sensibili⁴¹. Recentemente, Guarini ha documentato alterazioni a carico di recettore-canali noti come *transient receptor potential vanilloid 1* (canali TRPV1), implicati nella vasodilatazione coronarica, in un modello animale di topi con diabete di tipo 2⁴². I canali TRPV1 sono coinvolti in percorsi che mediano la regolazione metabolica del flusso coronarico che agisce tramite l'ossido nitrico e i canali del potassio calcio-dipendenti (canali BK). Inoltre, sempre in modelli animali di diabete mellito tipo 2 è stato dimostrato il nesso causale tra la disfunzione mitocondriale e la compromissione della dilatazione coronarica metabolica, che si associava in ultima analisi allo sviluppo di microaree di ischemia miocardica^{7,43}. A sottolineare in maniera inconfutabile il ruolo esistente tra ROS, disfunzione microvascolare e cardiopatia diabetica, vi è infine l'osservazione che nel diabete la capacità

di formare vasi collaterali è compromessa⁴⁴, ma che tale capacità può essere ripristinata in seguito ad attenuazione dello stress ossidativo⁴².

In generale si può affermare che le alterazioni metaboliche descritte nel diabete, come l'iperglicemia, l'iperlipidemia e l'iperinsulinemia, fungono da *trigger* per lo sviluppo della disfunzione endoteliale attraverso la mediazione dei ROS. Alterazioni simili della funzione endoteliale sono state descritte in pazienti obesi⁴⁵, senza diabete conclamato. Gli alti livelli circolanti di acidi grassi liberi e adipochine proinfiammatorie probabilmente contribuiscono allo sviluppo precoce della disfunzione endoteliale in corso di insulino-resistenza. Tale ipotesi nasce dall'evidenza che gli acidi grassi liberi sono in grado di indurre sia infiammazione (disfunzione endoteliale) sia insulino-resistenza⁴⁶. In questo senso, un ruolo fondamentale nell'indurre e modulare l'infiammazione vascolare è stato stabilito per il fattore di necrosi tumorale (TNF), la leptina e l'adiponectina e che, in particolare, sia l'obesità sia il diabete sono in grado di modificare i livelli plasmatici e l'espressione di queste citochine⁴⁷.

Bibliografia

1. Vanuzzo D. Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare 2008-2011 I: primi risultati. G Ital Cardiol 2010; 11(5 Suppl 3): 255-305.
2. Focus on - Anni 2000-2011 - Il diabete in Italia - Istat, 2012.
3. Voors AA, van der Horst IC. Diabetes: a driver for heart failure. Heart 2011; 97(9): 774-80.
4. Bell DS. Diabetic cardiomyopathy. Diabetes Care 2003; 26(10): 2949-51.
5. Stanley WC, Lopaschuk GD, McCormack JG. Regulation of energy substrate metabolism in the diabetic heart. Cardiovasc Res 1997; 34(1): 25-33.
6. Adameova A, Dhalla NS. Role of microangiopathy in diabetic cardiomyopathy. Heart Fail Rev 2014; 19(1): 25-33.
7. Guarini G, Kolz CL, Pung YF, et al. Targeting mitochondrial DNA to reduce consequences of oxidative stress: role in the prevention of the diabetic cardiomyopathy. Circulation 2011(124): A18067.
8. Huynh K, Bernardo BC, McMullen JR, et al. Diabetic cardiomyopathy: Mechanisms and new treatment strategies targeting antioxidant signaling pathways. Pharmacol Ther 2014; 142(3): 375-415.
9. Randle PJ, Garland PB, Hales CN, et al. The glucose fatty-acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. Lancet 1963; 1(7285): 785-9.
10. Carley AN, Severson DL. Fatty acid metabolism is enhanced in type 2 diabetic hearts. Biochim Biophys Acta 2005; 1734(2): 112-6.
11. Finck BN, Lehman JJ, Leone TC, et al. The cardiac phenotype induced by PPARalpha overexpression mimics that caused by diabetes mellitus. J Clin Invest 2002; 109(1): 121-30.

12. Cook SA, Varela-Carver A, Mongillo M, et al. Abnormal myocardial insulin signalling in type 2 diabetes and left-ventricular dysfunction. *Eur Heart J* 2010; 31(1): 100-11.
13. Boudina S, Bugger H, Sena S, et al. Contribution of impaired myocardial insulin signaling to mitochondrial dysfunction and oxidative stress in the heart. *Circulation* 2009; 119(9): 1272-83.
14. Bugger H, Riehle C, Jaishy B, et al. Genetic loss of insulin receptors worsens cardiac efficiency in diabetes. *J Mol Cell Cardiol* 2012; 52(5): 1019-26.
15. Hankiewicz JH, Banke NH, Farjah M, et al. Early impairment of transmural principal strains in the left ventricular wall after short-term, high-fat feeding of mice predisposed to cardiac steatosis. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010; 3(6): 710-7.
16. Glenn DJ, Wang F, Nishimoto M, et al. A murine model of isolated cardiac steatosis leads to cardiomyopathy. *Hypertension* 2011; 57(2): 216-22.
17. Ng AC, Delgado V, Bertini M, et al. Myocardial steatosis and biventricular strain and strain rate imaging in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2010; 122(24): 2538-44.
18. Lindsey JB, Marso SP. Steatosis and diastolic dysfunction: the skinny on myocardial fat. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52(22): 1800-2.
19. Korosoglou G, Humpert PM, Ahrens J, et al. Left ventricular diastolic function in type 2 diabetes mellitus is associated with myocardial triglyceride content but not with impaired myocardial perfusion reserve. *J Magn Reson Imaging* 2012; 35(4): 804-11.
20. Ostrander DB, Sparagna GC, Amoscato AA, et al. Decreased cardiolipin synthesis corresponds with cytochrome c release in palmitate-induced cardiomyocyte apoptosis. *J Biol Chem* 2001; 276(41): 38061-7.
21. Borradaile NM, Han X, Harp JD, et al. Disruption of endoplasmic reticulum structure and integrity in lipotoxic cell death. *J Lipid Res* 2006; 47(12): 2726-37.
22. Buchanan J, Mazumder PK, Hu P, et al. Reduced cardiac efficiency and altered substrate metabolism precedes the onset of hyperglycemia and contractile dysfunction in two mouse models of insulin resistance and obesity. *Endocrinology* 2005; 146(12): 5341-9.
23. Peterson LR, Herrero P, Schechtman KB, et al. Effect of obesity and insulin resistance on myocardial substrate metabolism and efficiency in young women. *Circulation* 2004; 109(18): 2191-6.
24. Boudina S, Sena S, Theobald H, et al. Mitochondrial energetics in the heart in obesity-related diabetes: direct evidence for increased uncoupled respiration and activation of uncoupling proteins. *Diabetes* 2007; 56(10): 2457-66.
25. Boudina S, Abel ED. Mitochondrial uncoupling: a key contributor to reduced cardiac efficiency in diabetes. *Physiology (Bethesda)* 2006; 21: 250-8.
26. Boudina S, Sena S, O'Neill BT, et al. Reduced mitochondrial oxidative capacity and increased mitochondrial uncoupling impair myocardial energetics in obesity. *Circulation* 2005; 112(17): 2686-95.
27. Echtay KS, Roussel D, St-Pierre J, et al. Superoxide activates mitochondrial uncoupling proteins. *Nature* 2002; 415(6867): 96-9.
28. Petersen KF, Dufour S, Befroy D, et al. Impaired mitochondrial activity in the insulin-resistant offspring of patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004; 350(7): 664-71.
29. Morino K, Petersen KF, Dufour S, et al. Reduced mitochondrial density and increased IRS-1 serine phosphorylation in muscle of insulin-resistant offspring of type 2 diabetic parents. *J Clin Invest* 2005; 115(12): 3587-93.
30. Kelley DE, He J, Menshikova EV, et al. Dysfunction of mitochondria in human skeletal muscle in type 2 diabetes. *Diabetes* 2002; 51(10): 2944-50.
31. Diamant M, Lamb HJ, Groeneveld Y, et al. Diastolic dysfunction is associated with altered myocardial metabolism in asymptomatic normotensive patients with well-controlled type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42(2): 328-35.
32. Anderson EJ, Kypson AP, Rodriguez E, et al. Substrate-specific derangements in mitochondrial metabolism and redox balance in the atrium of the type 2 diabetic human heart. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54(20): 1891-8.
33. Ritov VB, Menshikova EV, He J, et al. Deficiency of subsarcolemmal mitochondria in obesity and type 2 diabetes. *Diabetes* 2005; 54(1): 8-14.
34. Mensink M, Hesselink MK, Russell AP, et al. Improved skeletal muscle oxidative enzyme activity and restoration of PGC-1 alpha and PPAR beta/delta gene expression upon rosiglitazone treatment in obese patients with type 2 diabetes mellitus. *Int J Obes (Lond)* 2007; 31(8): 1302-10.
35. Strauer BE, Motz W, Vogt M, et al. Impaired coronary flow reserve in NIDDM: a possible role for diabetic cardiopathy in humans. *Diabetes* 1997; 46 Suppl 2: S119-24.
36. Ledet T. Diabetic cardiopathy. Quantitative histological studies of the heart from young juvenile diabetics. *Acta Pathol Microbiol Scand A* 1976; 84(5): 421-8.
37. Fein FS, Malhotra A, Miller-Green B, et al. Diabetic cardiomyopathy in rats: mechanical and biochemical response to different insulin doses. *Am J Physiol* 1984; 247(5 Pt 2): H817-23.
38. De Vriese AS, Verbeuren TJ, Van de Voorde J, et al. Endothelial dysfunction in diabetes. *Br J Pharmacol* 2000; 130(5): 963-74.
39. Erdos B, Miller AW, Busija DW. Impaired endothelium-mediated relaxation in isolated cerebral arteries from insulin-resistant rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 282(6): H2060-5.
40. Bagi Z, Koller A, Kaley G. Superoxide-NO interaction decreases flow- and agonist-induced dilations of coronary arterioles in Type 2 diabetes mellitus. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 285(4): H1404-10.
41. Miura H, Wachtel RE, Loberiza FR, Jr, et al. Diabetes mellitus impairs vasodilation to hypoxia in human coronary arterioles: reduced activity of ATP-sensitive potassium channels. *Circ Res* 2003; 92(2): 151-8.
42. Pung YF, Rocic P, Murphy MP, et al. Resolution of mitochondrial oxidative stress rescues coronary collateral growth in Zucker obese fatty rats. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012; 32(2): 325-34.
43. Guarini G, Kolz CL, Ohanian VA, et al. Role of mitochondrial function and mitochondrial DNA integrity in coronary metabolic dilation. *Circulation* 2010; 122: A17047.
44. Hattani N, Chilian WM, Park F, et al. Restoration of coronary collateral growth in the Zucker obese rat. *Basic Res Cardiol* 2007; 102(3): 217-23.
45. Perticone F, Ceravolo R, Candigliota M, et al. Obesity and body fat distribution induce endothelial dysfunction by oxidative stress: protective effect of vitamin C. *Diabetes* 2001; 50(1): 159-65.
46. Steinberg HO, Tarshoby M, Monestel R, et al. Elevated circulating free fatty acid levels impair endothelium-dependent vasodilation. *J Clin Invest* 1997; 100(5): 1230-9.
47. Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, et al. Obesity, adiponectin and vascular inflammatory disease. *Curr Opin Lipidol* 2003; 14(6): 561-6.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Giacinta Guarini

U.O. Malattie Cardiovascolari, ASL 5 di Pisa

Ospedale Santa Maria Maddalena

Borgo San Lazzero, 5

56048 Volterra (Pisa).

E-mail: giacinta_guarini@yahoo.it

La nutrigenomica dalla teoria alla pratica clinica: il resveratrolo nel rischio cardio-metabolico

*Nutrigenomics from theory to clinical practice:
the resveratrol in cardio-metabolic risk*

Roberto Salvia¹, Simona D'Amore^{1,2}, Michele Vacca³

¹ Università degli Studi di Bari "Aldo Moro"

² IRCCS Oncologico "Giovanni Paolo II", Bari

³ Medical Research Council – Human Nutrition Research & Institute of Metabolic Science, Cambridge (UK)

Abstract

Il resveratrolo è considerato una delle più promettenti molecole naturali bioattive per la prevenzione e la cura di numerose malattie cronic-degenerative e dei più comuni disordini del metabolismo associati all'obesità. Studi preclinici e clinici suggeriscono che il resveratrolo promuova un miglioramento dell'omeostasi metabolica, con potenziali effetti benefici nel diabete mellito, nella steatosi epatica e nel rischio cardiovascolare. Questa rubrica si ripropone di riesaminare lo stato dell'arte delle evidenze scientifiche sul ruolo del resveratrolo nel *management* delle patologie del metabolismo e del rischio cardiovascolare.

Parole chiave: resveratrolo; obesità; sindrome metabolica; rischio cardiovascolare

Resveratrol is considered one of the most promising functional nutrients for the prevention and treatment of age-related conditions and the most common metabolic disorders associated to obesity. Preclinical and clinical studies suggest that resveratrol may improve the metabolic homeostasis with a potential benefit in diabetes mellitus, hepatic steatosis, as well as cardiovascular risks. In this section, we reviewed the state of the art of the scientific evidences showing the role of resveratrol in the management of metabolic and cardiovascular disease.

Key words: resveratrol; obesity; metabolic syndrome; cardiovascular risk

Negli ultimi anni il resveratrolo è stato oggetto di un'animata discussione scientifica circa il suo possibile ruolo nel trattamento dell'obesità, delle patologie del metabolismo a esso associate e nella prevenzione del rischio cardiovascolare e neoplastico. A causa delle dimensioni epidemiche raggiunte dall'obesità e dalle sue complicanze, sono indispensabili nuovi approcci nutrizionali, nutraceutici e farmacologici atti a integrare l'approccio comportamentale tradizionale (dieta ed esercizio fisico) e le attuali terapie farmacologiche.

Il resveratrolo è un polifenolo appartenente alla classe degli stil-benoidi (naturalmente prodotto dai vegetali in risposta a stimoli ossidativi e stressogeni). È presente in minime quantità nell'uva, nelle more, nelle arachidi e nel vino rosso (0,3-0,5 mg/l). Studi

preclinici suggeriscono che il resveratrolo mimi gli effetti metabolici della restrizione calorica attraverso l'attivazione della deacetilasi SIRT1 (*silent mating type information regulation 2 homolog 1*), una proteina coinvolta nella modulazione del metabolismo glicidico e lipidico e di diversi processi cellulari critici come l'apoptosi e la sopravvivenza cellulare¹⁻². I meccanismi promossi dal resveratrolo, attraverso l'attivazione di SIRT1, sono molteplici e spaziano dalla modulazione di fattori coinvolti nell'infiammazione (*nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*, NF-κB; *tumor necrosis factor-α*, TNF-α), alla stimolazione del metabolismo (*peroxisome proliferator-activated receptor γ*, PPARγ; *sterol regulatory element binding protein 1*, SREBP1; *cell death-inducing DFFA-like effector a*, CIDEA;

forkhead box O, FoxO), alla riduzione dello stress ossidativo (*reactive oxygen species*, ROS; *endothelial nitric oxide synthase*, eNOS). Il meccanismo più studiato è la promozione della deacetalazione del *peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator* (PGC1- α)³⁻⁴, un coattivatore trascrizionale di una serie di geni coinvolti nella biogenesi mitocondriale e nella regolazione della spesa energetica⁵. Nella figura 1 sono stati rappresentati schematicamente i meccanismi e gli effetti metabolici indotti dal resveratrolo: questa molecola migliora il bilancio energetico promuovendo l'insulino-sensibilità e l'attività mitocondriale del tessuto adiposo, con conseguenti benefici nel trattamento di

diverse patologie (obesità, diabete, steatosi epatica non alcolica, invecchiamento)⁶⁻⁷. Il resveratrolo ha anche dimostrato un'importante capacità anti-infiammatoria⁸⁻⁹, fatto che candida l'utilizzo di questa molecola nel trattamento dello stato pro-infiammatorio cronico che predispone alla sviluppo dell'aterosclerosi. Altre potenzialità attribuite al resveratrolo sono: cardioprotettiva (azione antipertensiva¹⁰ e ipolipemizzante¹¹), osteoprotettiva¹²⁻¹³, neuroprotettiva¹⁴ e antineoplastica (per esempio, carcinoma della mammella¹⁵ e del colon-retto¹⁶). Il resveratrolo inoltre incrementa la longevità nei modelli murini affetti da alterazioni metaboliche^{6,17}.

Gli studi pubblicati fino a qualche anno fa erano

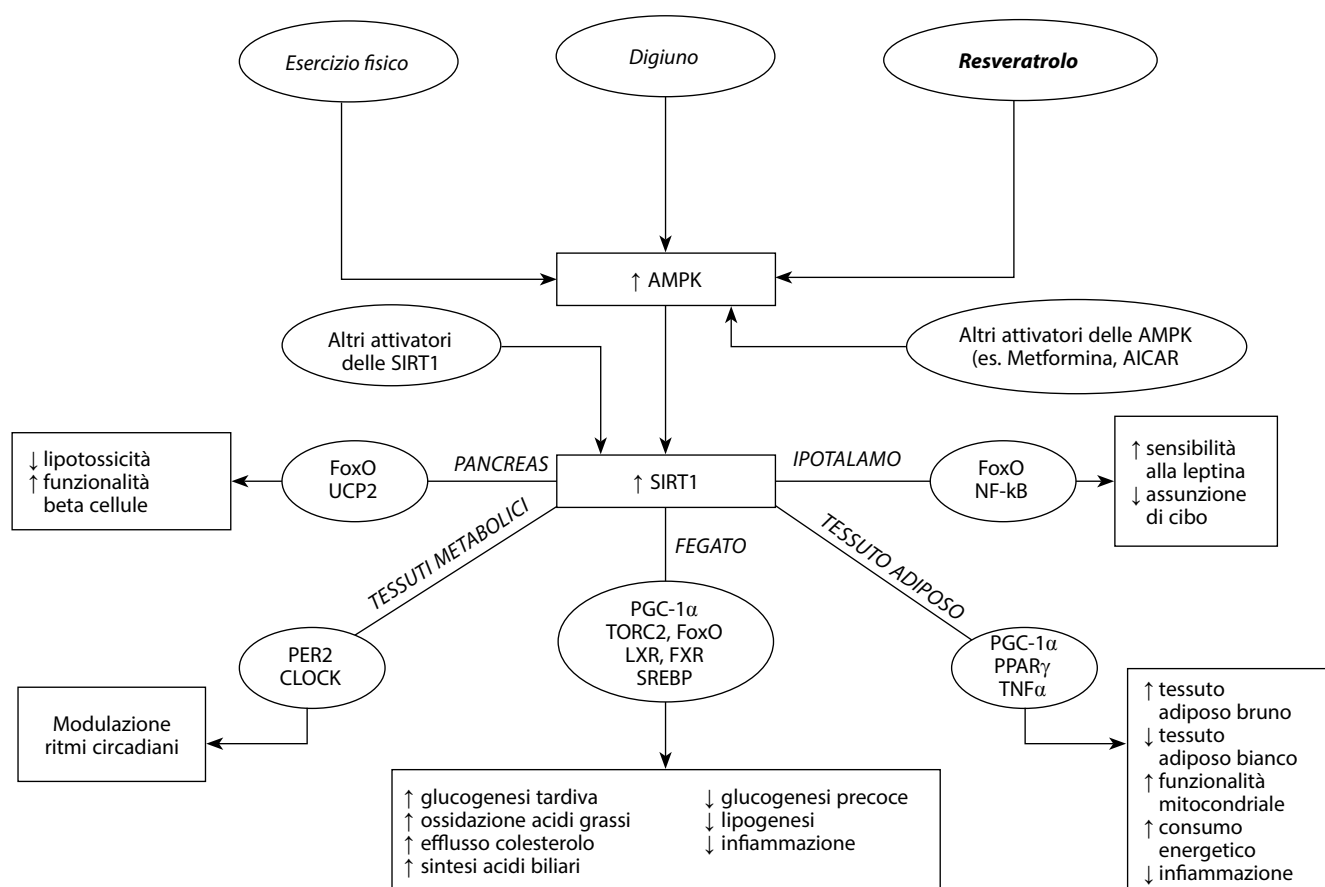


Figura 1 - Effetti metabolici del resveratrolo. Rappresentazione schematica delle principali proprietà e dei meccanismi di azione del resveratrolo. Abbreviazioni: incremento (↑); riduzione (↓); AMPK, adenosine monophosphate-activated protein kinase; AICAR, 5-aminoimidazole-4-carboxamide-1- β -D-ribofuranoside; SIRT1, silent mating type information regulation 2 homolog 1; FoxO, forkhead box O; NF-kB, nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells-like; PGC-1 α , peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1 alpha; TORC2, transducer of regulated CREB protein 2; CREB, cAMP response element-binding protein; LXR, liver x receptor; FXR, farnesoid X receptor; SREBP, Sterol Regulatory Element-Binding Protein; UCP2, uncoupling protein 2; PPAR α , peroxisome proliferator activated receptor alpha; PER2, period circadian clock 2; CLOCK, circadian locomotor output cycles kaput; TNF α , tumor necrosis factor alpha.

stati condotti prevalentemente *in vitro* e/o *in vivo* su modelli animali; la mancanza di dati clinici a supporto, nonché le dosi non fisiologiche di resveratrolo utilizzate (notevolmente più alte di quelle assumibili con la dieta o con il tradizionale bicchiere di vino consigliato ai pasti), hanno costituito la più importante fonte di perplessità nei confronti di tale molecola. Recenti evidenze cliniche hanno invece dimostrato che la supplementazione del resveratrolo sotto forma di integratori nutraceutici, potrebbe avere un ruolo chiave nella prevenzione del rischio cardio-metabolico anche nell'uomo. In termini di sicurezza e proprietà farmacocinetiche, i dati disponibili sono abbastanza solidi e confermano l'elevata sicurezza di questa molecola: il resveratrolo è stato testato, infatti, sia a dosaggi elevati per brevi periodi (5 g/die per ventotto giorni¹⁸) sia a bassi dosaggi (8 mg¹⁹) in cronico (un anno) senza che siano stati documentati eventi avversi. Le prime evidenze su volontari sani di sesso maschile²⁰ e femminile²¹ avevano inizialmente confutato gli effetti benefici del resveratrolo nella modulazione del metabolismo nel modello umano: nei soggetti sani, infatti, erano state confermate solamente le proprietà antiossidanti e anti-infiammatorie (riduzione di ROS, TNF- α , IL-6 e PCR)²². I risultati di un piccolo ma elegante studio di nutrigenomica condotto su un campione di soggetti obesi senza altre co-morbilità, pubblicati sulla prestigiosa rivista *Cell Metabolism* da Timmers e coll., hanno invece dimostrato l'efficacia del resveratrolo nel trattamento dell'obesità anche nell'uomo: il resveratrolo (150 mg/die *versus* placebo per trenta giorni) induce, infatti, un miglioramento del profilo metabolico (riduzione della glicemia, dell'insulinemia, dell'indice di insulino-resistenza HOMA-IR e della trigliceridemia), dello stato pro-infiammatorio (riduzione del TNF- α), del danno epatico (riduzione della transaminasemia) e della pressione arteriosa. Lo studio dell'espressione genica, eseguito con metodica *microarray*, inoltre confermava anche nell'uomo i risultati ottenuti in precedenza da studi preclinici (il resveratrolo promuove i geni coinvolti nell'attività mitocondriale e riduce l'infiammazione)²³. Wong e coll. hanno inoltre studiato l'effetto acuto della somministrazione di

resveratrolo (1 h dall'assunzione) sulla dilatazione flusso-mediata dell'arteria brachiale in soggetti obesi, dimostrando un effetto benefico dose-dipendente²¹. Successivi studi hanno dimostrato che il resveratrolo migliora anche la glicemia post-prandiale in soggetti con ridotta tolleranza glicidica²⁴, migliora l'HOMA-IR e riduce lo stress ossidativo nei soggetti con diabete mellito di tipo 2 (5 mg due volte al giorno per quattro settimane)²⁵; inoltre trattamenti più lunghi e ad alto dosaggio (250 mg al giorno per tre mesi) sembrano migliorare anche l'HbA1c, il colesterolo totale e la pressione arteriosa sistolica²⁶. Tomo-Carneiro e coll. hanno inoltre confermato il potenziale anti-infiammatorio del resveratrolo nei soggetti ad alto rischio di malattia cardiovascolare (CVD): la somministrazione di resveratrolo a basse dosi (8 mg) per un anno riduce significativamente sia gli indicatori di infiammazione (hs-PCR, TNF- α , e PAI-1), sia il rapporto tra la citochina pro-infiammatoria IL-6 e quella anti-infiammatoria IL-10 (19). Infine, Magyar e coll. hanno dimostrato come la somministrazione di 10 mg resveratrolo al giorno per tre mesi migliori la funzione ventricolare diastolica sinistra e riduca le lipoproteine a bassa densità (LDL) nei soggetti in prevenzione secondaria cardiovascolare²⁷.

Sebbene i risultati di questi studi confermino il potenziale ruolo del resveratrolo nella prevenzione del rischio cardio-metabolico, la disomogeneità nei disegni sperimentali (posologia, durata di trattamento, selezione dei pazienti) non permette di avere risposte inconfutabili. Sarebbero quindi necessari robusti *trial* randomizzati su ampie coorti di pazienti, che prendano in considerazione *end-point* più realistici (eventi cardiovascolari e mortalità), così da fornire risposte definitive sull'efficacia di questa molecola e sui profili di pazienti che meglio beneficerebbero della supplementazione nutrizionale/nutraceutica con resveratrolo.

I dati attualmente disponibili garantiscono altresì un ragionevole entusiasmo. Il resveratrolo, così come altri flavonoidi, potrebbe costituire il punto di partenza per nuovi approcci nutraceutici in grado di migliorare l'omeostasi metabolica e lo stato infiammatorio del soggetto con sindrome metabolica allo scopo di ridurre il rischio cardiovascolare.

RINGRAZIAMENTI

M. Vacca è supportato da Fondazione Umberto Veronesi (*Fellowship*) e dal *Medical Research Council* (MC_PC_13030).

Bibliografia

1. Cohen HY, Miller C, Bitterman KJ, et al. Calorie restriction promotes mammalian cell survival by inducing the SIRT1 deacetylase. *Science* 2004; 305(5682): 390-2.
2. Poulsen MM, Jorgensen JO, Jessen N et al. Resveratrol in metabolic health: an overview of the current evidence and perspectives. *Ann N Y Acad Sci* 2013; 1290: 74-82.
3. Park SJ, Ahmad F, Philp A, et al. Resveratrol ameliorates aging-related metabolic phenotypes by inhibiting cAMP phosphodiesterases. *Cell* 2012; 148(3): 421-33.
4. Baur JA, Ungvari Z, Minor RK, et al. Are sirtuins viable targets for improving healthspan and lifespan? *Nat Rev Drug Discov* 2012; 11(6): 443-61.
5. Lagouge M, Argmann C, Gerhart-Hines Z, et al. Resveratrol improves mitochondrial function and protects against metabolic disease by activating SIRT1 and PGC-1alpha. *Cell* 2006; 127(6): 1109-22.
6. Baur JA, Pearson KJ, Price NL, et al. Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet. *Nature* 2006; 444(7117): 337-42.
7. Poulsen MM, Larsen JO, Hamilton-Dutoit S, et al. Resveratrol up-regulates hepatic uncoupling protein 2 and prevents development of nonalcoholic fatty liver disease in rats fed a high-fat diet. *Nutr Res* 2012; 32(9): 701-8.
8. Bujanda L, Hijona E, Larzabal M, et al. Resveratrol inhibits nonalcoholic fatty liver disease in rats. *BMC Gastroenterol* 2008; 8: 40.
9. Olholm J, Paulsen SK, Cullberg KB, et al. Anti-inflammatory effect of resveratrol on adipokine expression and secretion in human adipose tissue explants. *Int J Obes (Lond)* 2010; 34(10): 1546-53.
10. Rivera L, Moron R, Zarzuelo A, Galisteo M. Long-term resveratrol administration reduces metabolic disturbances and lowers blood pressure in obese Zucker rats. *Biochem Pharmacol* 2009; 77(6): 1053-63.
11. Cho SJ, Jung UJ, Choi MS. Differential effects of low-dose resveratrol on adiposity and hepatic steatosis in diet-induced obese mice. *Br J Nutr* 2012; 108(12): 2166-75.
12. Boissy P, Andersen TL, Abdallah BM, et al. Resveratrol inhibits myeloma cell growth, prevents osteoclast formation, and promotes osteoblast differentiation. *Cancer Res* 2005; 65(21): 9943-52.
13. Hahold C, Momken I, Ouadi A, et al. Effect of prior treatment with resveratrol on density and structure of rat long bones under tail-suspension. *J Bone Miner Metab* 2011; 29(1): 15-22.
14. Jeon BT, Jeong EA, Shin HJ, et al. Resveratrol attenuates obesity-associated peripheral and central inflammation and improves memory deficit in mice fed a high-fat diet. *Diabetes* 2012; 61(6): 1444-54.
15. Provinciali M, Re F, Donnini A, et al. Effect of resveratrol on the development of spontaneous mammary tumors in HER-2/neu transgenic mice. *Int J Cancer* 2005; 115(1): 36-45.
16. Sengottuvelan M, Nalini N. Dietary supplementation of resveratrol suppresses colonic tumour incidence in 1,2-dimethylhydrazine-treated rats by modulating biotransforming enzymes and aberrant crypt foci development. *Br J Nutr* 2006; 96(1): 145-53.
17. Pearson KJ, Baur JA, Lewis KN, et al. Resveratrol delays age-related deterioration and mimics transcriptional aspects of dietary restriction without extending life span. *Cell Metab* 2008; 8(2): 157-68.
18. Brown VA, Patel KR, Viskaduraki M, et al. Repeat dose study of the cancer chemopreventive agent resveratrol in healthy volunteers: safety, pharmacokinetics, and effect on the insulin-like growth factor axis. *Cancer Res* 2010; 70(22): 9003-11.
19. Tome-Carneiro J, Gonzalez M, Larrosa M, et al. One-year consumption of a grape nutraceutical containing resveratrol improves the inflammatory and fibrinolytic status of patients in primary prevention of cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2012; 110(3): 356-63.
20. Poulsen MM, Vestergaard PF, Clasen BF, et al. High-dose resveratrol supplementation in obese men: an investigator-initiated, randomized, placebo-controlled clinical trial of substrate metabolism, insulin sensitivity, and body composition. *Diabetes* 2013; 62(4): 1186-95.
21. Wong RH, Howe PR, Buckley JD, et al. Acute resveratrol supplementation improves flow-mediated dilatation in overweight/obese individuals with mildly elevated blood pressure. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2011; 21(11): 851-6.
22. Ghanim H, Sia CL, Abuaysheh S, et al. An antiinflammatory and reactive oxygen species suppressive effects of an extract of *Polygonum cuspidatum* containing resveratrol. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(9): E1-E8.
23. Timmers S, Konings E, Bilet L, et al. Calorie restriction-like effects of 30 days of resveratrol supplementation on energy metabolism and metabolic profile in obese humans. *Cell Metab* 2011; 14(5): 612-22.
24. Crandall JP, Oram V, Trandafirescu G, et al. Pilot study of resveratrol in older adults with impaired glucose tolerance. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2012; 67(12): 1307-12.
25. Brasnyo P, Molnar GA, Mohas M, et al. Resveratrol improves insulin sensitivity, reduces oxidative stress and activates the Akt pathway in type 2 diabetic patients. *Br J Nutr* 2011; 106(3): 383-9.
26. Bhatt JK, Thomas S, Nanjan MJ. Resveratrol supplementation improves glycemic control in type 2 diabetes mellitus. *Nutr Res* 2012; 32(7): 537-41.
27. Magyar K, Halmosi R, Palfi A, et al. Cardioprotection by resveratrol: A human clinical trial in patients with stable coronary artery disease. *Clin Hemorheol Microcirc* 2012; 50(3): 179-87.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA:

Michele Vacca
Medical Research Council
Human Nutrition Research
Institute of Metabolic Science
University of Cambridge
Elsie Widdowson Laboratory
120 Fulbourn Road
Cambridge (United Kingdom)
Tel: + 44 (0) 1223 426356
Fax: + 44 (0) 1223 437515
E-mail: michele.vacca@mrc-hnr.cam.ac.uk

Smascheramento tardivo del pattern di Brugada tipo I in un paziente in terapia antiaritmica cronica

Late unmasking type I electrocardiographic Brugada pattern in patient on chronic antiarrhythmic therapy

Daniele Levantesi

*Ambulatorio Specialistico di Cardiologia, U.F. Cure Primarie,
Azienda USL n° 5 di Pisa – Zona Pisana*

Abstract

La sindrome di Brugada è caratterizzata da un *pattern* elettrocardiografico rappresentato da blocco di branca destra con sopraslivellamento del tratto ST in V1-V3 associato a un'alta incidenza di morte improvvisa dovuta ad aritmie ventricolari maligne. Il substrato aritmogenico non è comunque limitato ai ventricoli e aritmie atriali, in particolare fibrillazione atriale, sono sempre più frequentemente descritte nei pazienti affetti da questa sindrome. I quadri elettrocardiografici caratteristici possono mostrare un'estrema variabilità, con transizione spontanea da un tipo all'altro, come pure da un elettrocardiogramma perfettamente normale a uno patologico e viceversa. I farmaci antiaritmici di classe 1C, alcuni psicofarmaci e la febbre possono slatentizzare il *pattern* elettrocardiografico Brugada tipo 1 in soggetti con tracciato elettrocardiografico altrimenti normale. Viene descritto il caso clinico di una paziente di 65 anni con ipertensione arteriosa di grado 2 senza evidenza di danno d'organo cardiaco, in cui il *pattern* elettrocardiografico Brugada tipo 1 è comparso dopo circa nove anni di terapia antiaritmica profilattica con propafenone per episodi parossistico/persistenti recidivanti di fibrillazione atriale. Probabilmente il sovradosaggio del farmaco in relazione al peso corporeo (nell'ultimo anno la paziente è sensibilmente dimagrita a causa di un ipertiroidismo) e la stessa disfunzione tiroidea possono aver giocato un certo ruolo nella slatentizzazione del *pattern* elettrocardiografico Brugada tipo 1. Il caso clinico offre lo spunto per una revisione della letteratura circa incidenza e significato delle aritmie atriali in presenza del suddetto *pattern* elettrocardiografico e consiglia una sorveglianza attenta dei pazienti in terapia profilattica con antiaritmici di classe 1C per episodi di fibrillazione atriale, in quanto fra di loro potrebbe "nascondersi" un soggetto affetto da sindrome di Brugada a rischio di morte improvvisa.

Parole chiave: Sindrome di Brugada, fibrillazione atriale, propafenone, antiaritmici di classe 1C

Brugada syndrome is characterized by right bundle branch block pattern with ST-segment elevation in lead C1 to C3 and a propensity for sudden cardiac death due to malignant ventricular arrhythmias. The arrhythmogenic substrate in Brugada syndrome may not be restricted to the ventricles and atrial arrhythmias, above all atrial fibrillation, are being increasingly reported. Class 1C antiarrhythmic drugs, some psychodrugs and fever may unmask Brugada type 1 pattern in patients with otherwise normal EKG.

A 65 years old woman with grade 2 arterial hypertension without cardiac organ damage unmasked Brugada type 1 pattern after about nine years on Propafenone therapy owing to recurrent persistent atrial fibrillation episodes. Drug overdose related to body weight loss and hyperthyroidism may have contributed to unmask latent Brugada type 1 pattern.

This clinical case is the starting point to deal with atrial arrhythmias in Brugada syndrome and advises the clinician to carefully supervise patients on class 1C antiarrhythmic drugs because among them a Brugada syndrome patient at risk for sudden death might hide.

Key words: Brugada syndrome, atrial fibrillation, propafenone, class 1C antiarrhythmic drugs

INTRODUZIONE

La Sindrome di Brugada è un'anomalia elettrocardiografica associata a un'alta incidenza di morte

improvvisa in soggetti con cuore privo di anomalie strutturali. Dalla prima descrizione sistematica da parte di Josep e Pedro Brugada nel 1992¹, la malattia ha avuto un aumento esponenziale nel numero dei

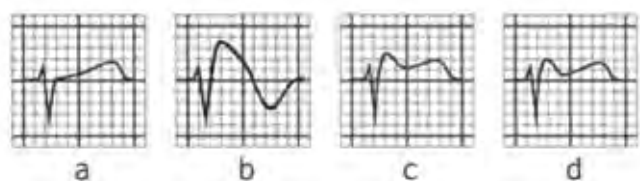


Figura 1 - Derivazione V1: a, aspetto normale; b, pattern Brugada tipo 1; c, pattern Brugada tipo 2; d, pattern Brugada tipo 3.

casi descritti tanto da diventare la seconda causa di morte (dopo quella dovuta a infortuni stradali e lavorativi) nei maschi di età inferiore ai 40 anni². La sindrome appare responsabile del 4%, circa, di tutte le morti improvvise e del 20% delle morti improvvise in soggetti con cuore strutturalmente normale. L'incidenza sembra essere particolarmente elevata nel Sud Est asiatico dove era stata precedentemente descritta come SUNDS (*sudden unexplained nocturnal death syndrome*) e con idiomi locali come "bangungut" nelle Filippine, "pokkuri" in Giappone e "Lai Tai" in Thailandia, a indicare che l'evento aritmico letale si manifesta principalmente nelle ore notturne durante il sonno.

Fin dalle prime descrizioni, la Sindrome di Brugada

ha destato un interesse crescente nella comunità cardiologica anche in ragione del fatto che solo l'impianto di un defibrillatore automatico è in grado di scongiurare la morte improvvisa, nonostante non sia chiaro quali pazienti portatori del quadro elettrocardiografico siano realmente a rischio di morte improvvisa³.

Tre *pattern* elettrocardiografici riguardanti le derivazioni precordiali V1-V3 sono stati associati alla sindrome di Brugada (figure 1 e 2) le cui caratteristiche sono descritte nella tabella 1.

In molti soggetti è possibile la transizione spontanea da un *pattern* a un altro come pure da un elettrocardiogramma (ECG) perfettamente normale e viceversa (forme nascoste o intermittenti)³.

In accordo con la seconda *Consensus Conference* del 2005² e con il documento di consenso promosso dalla Società Italiana di Cardiologia³, il termine Sindrome di Brugada dovrebbe essere riservato a quei casi in cui oltre alle caratteristiche elettrocardiografiche tipo 1, spontaneo o indotto, sia presente almeno una delle seguenti condizioni:

- fibrillazione ventricolare documentata;
- tachicardia ventricolare polimorfa documentata;

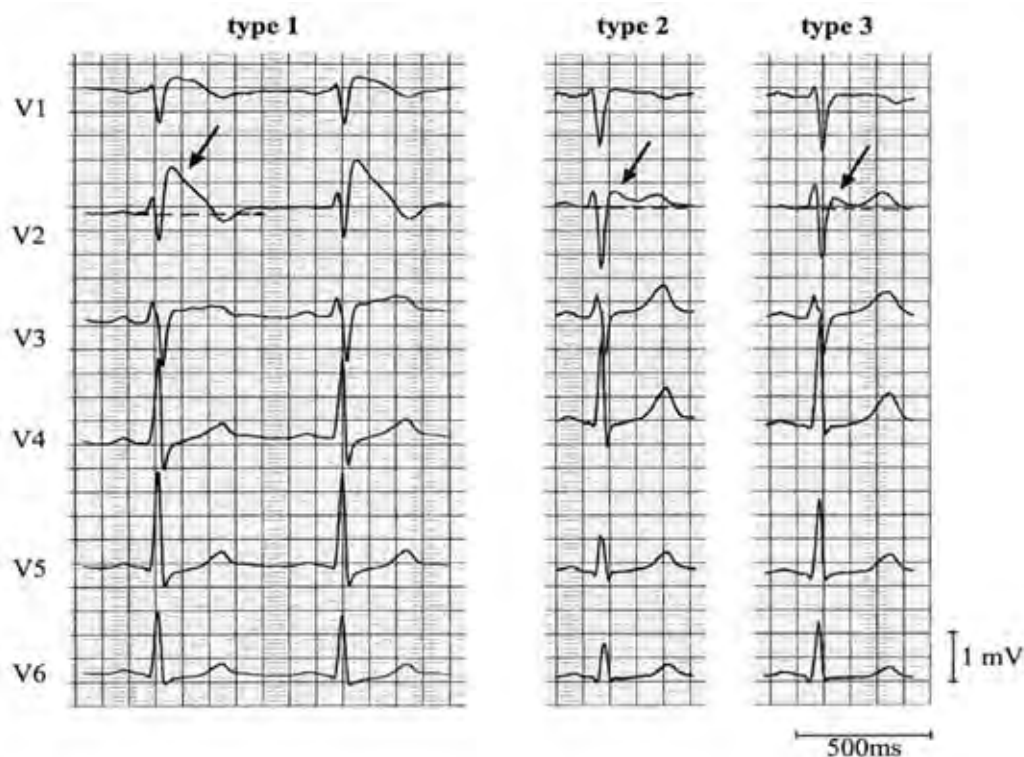


Figura 2 - Tutte le derivazioni precordiali: pattern Brugada a confronto.

Tabella 1 - Classificazione della sindrome o *pattern* di Brugada in base all'ECG

	Tipo 1	Tipo 2	Tipo 3
Ampiezza del sopraslivellamento di ST o dell'onda J	≥ 2 mm	≥ 2 mm	≤ 2 mm
Onda T	Negativa	Positiva o bifasica	Positiva
Morfologia del tratto ST	Convessa (<i>coved</i>)	Concava (<i>saddle back</i>)	Concava (<i>saddle back</i>)
Parte terminale del tratto ST	Gradualmente discendente	Sopraslivellamento >1 mm	Sopraslivellamento <1 mm

- storia familiare di morte improvvisa in età inferiore a 45 anni;
- *pattern* elettrocardiografico Brugada tipo 1 in altri membri familiari;
- inducibilità di tachicardia ventricolare con la stimolazione programmata;
- sincope;
- respiro agonico notturno.

Per i soggetti asintomatici, con anamnesi familiare negativa per morte improvvisa, in cui si osservi un tracciato elettrocardiografico con uno qualsiasi dei caratteri sopra descritti, sarebbe preferibile utilizzare il termine *pattern* (usato in questo articolo), fenomeno o segno di Brugada.

CASO CLINICO

MDV è una donna di 65 anni, insegnante in pensione. Familiarità negativa per malattie cardiovascolari, ipertensione arteriosa, diabete mellito, patologie cerebrovascolari; in particolare non morte improvvisa in ambito familiare.

La paziente è affetta da morbo celiaco (diagnosticato in età adulta) e da dislipidemia mista con elevati valori di colesterolemia totale e *low-density lipoprotein* (LDL).

Non precedenti patologici di rilievo fino al secondo semestre 2005, quando riscontra occasionalmente elevati valori pressori, per cui inizia a osservare regime dietetico iposodico e a svolgere con sufficiente regolarità attività fisica a carattere ricreativo.

Nell'ottobre dello stesso anno, all'età di 56 anni, la

paziente giunge in Pronto Soccorso per un episodio di fibrillazione atriale parossistico-persistente insorto poche ore prima e ben tollerato emodinamicamente.

La paziente, in monitoraggio elettrocardiografico continuo, viene sottoposta con successo a cardioversione farmacologica con propafenone per via endovenosa (2 mg/kg in 20 minuti, 1 mg/kg in 60 minuti) in assenza di effetti collaterali e di alterazioni significative del segnale elettrocardiografico.

Trattandosi di un primo episodio non viene prescritta alcuna terapia antiaritmica profilattica, mentre viene consigliata una completa valutazione cardiologica (novembre 2005), che evidenzia:

- esame obiettivo: buon compenso cardiovascolare, non reperti significativi in ambito cardiaco e polmonare, non edemi declivi, non turgore giugulare, non soffi vascolari, polsi arteriosi periferici presenti nelle normali sedi, normosfigmici e simmetrici, PA 165/105 mmHg, SpO₂ 98 % in aria ambiente;
- elettrocardiogramma: ritmo sinusale normofrequente intervalli PR, QRS, QT/QTc nei limiti, deviazione assiale sinistra, lieve ritardo di conduzione intraventricolare destra; tracciato compatibile con la normalità;
- ecocardiogramma: radice aortica, aorta ascendente, arco aortico e aorta addominale di normali dimensioni con pareti fibrotiche; fibrosi delle semilunari aortiche, insufficienza valvolare aortica di grado lieve; fibrosclerosi dell'apparato valvolare mitralico con insufficienza di grado lieve, atrio sinistro ai limiti alti per dimensioni; ventricolo sinistro normale per dimensioni, spessori parietali, cinetica regionale e

- indici di funzione sistolica globale; rapporto E/A del flusso transmitralico bilanciato; atrio destro nei limiti, ventricolo destro nei limiti per dimensioni, spessori e cinetica parietali, normali pressioni sistoliche polmonari calcolate, vena cava inferiore nei limiti con normale collasso inspiratorio, pericardio nei limiti;
- monitoraggio elettrocardiografico ambulatoriale sec. Holter: ritmo sinusale mediamente normofrequente con conservata variabilità circadiana della frequenza cardiaca, rare e isolate extrasistoli ventricolari monofocali, non precoci, extrasistolia sopraventricolare a elevata incidenza con periodi prolungati di bi- e trigeminismo e con caratteri ripetitivi (coppie, triplette e salve – soggettivamente avvertite dalla paziente come cardiopalmo – della durata massima di circa 30 secondi di tachicardia parossistica sopraventricolare e di fibrillazione atriale parossistica), assenza di bradiaritmie significative e di episodi di ischemia miocardica transitoria;
- esami ematochimici: dosaggio degli ormoni tiroidei e degli anticorpi antiroide nella norma, elevati valori di colesterolemia totale ed LDL.

Sulla base dei dati clinici, strumentali e di laboratorio alla paziente viene prescritta terapia ipotensiva (enalapril 20 mg/die, per os), ipocolesterolemizzante (simvastatina 20 mg/die, per os) e, in considerazione dell'elevato rischio di recidive tachiaritmiche e di episodi tromboembolici, terapia antiaritmica profilattica (propafenone 150 mg x 3/die, per os) e anticoagulante orale con warfarin (embridata con eparina a basso peso molecolare – enoxaparina – fino al raggiungimento di valori di INR compresi fra 2 e 3).

La posologia del propafenone viene aumentata a 300 mg x 3/die nel luglio 2006 in seguito al risultato di un nuovo monitoraggio elettrocardiografico ambulatoriale che ha evidenziato la persistenza di brevi (durata massima un minuto) episodi, sintomatici per cardiopalmo, di fibrillazione atriale parossistica.

Da allora i monitoraggi elettrocardiografici ambulatoriali eseguiti ogni sei mesi fino al 2009 e successivamente annualmente hanno sempre evidenziato un'efficace profilassi antiaritmica (rare e isolate extrasistoli sopraventricolari e ventricolari polifocali, non precoci) tanto da permettere di sostituire (agosto 2009) la tera-

pia anticoagulante orale con terapia antiaggregante piastrinica (acido acetilsalilico 100 mg/die, per os).

Nel marzo 2011, considerata l'efficace profilassi antiaritmica dimostrata dai monitoraggi elettrocardiografici dinamici sec. Holter e con lo scopo di garantire una maggiore aderenza della paziente alla terapia, viene prescritta la formulazione a rilascio prolungato di propafenone al dosaggio di 425 mg x 2/die (peso corporeo della paziente al momento della prescrizione 77 kg).

Nel luglio 2006 alla paziente era stato riscontrato un ipertiroidismo da adenoma tossico per cui era stata iniziata terapia con metimazolo, nonostante l'indicazione alla terapia con iodio radiattivo posta dai colleghi endocrinologi, ma rifiutata dalla paziente. La terapia tireostatica appare, comunque, in grado di garantire una condizione stabile di eutiroidismo, tanto che dal 2011 la paziente assume un dosaggio di mantenimento di metimazolo (5 mg/die).

I controlli cardiologici di marzo 2012 e di febbraio 2013 mostrano una paziente asintomatica in buon compenso cardiovascolare, in buon controllo pressorio, con buon controllo del profilo lipidico.

Il tracciato elettrocardiografico registrato in occasione del controllo dell'8 febbraio 2013 mostra ritmo sinusale normofrequente, lieve prolungamento della conduzione atrio-ventricolare (intervallo PR 205 ms), intervalli QRS e QT/QTc nei limiti, deviazione assiale sinistra, non alterazioni patologiche a carico della fase di ripolarizzazione ventricolare (figura 3).

Invariato l'esame ecocardiografico. Il monitoraggio elettrocardiografico ambulatoriale sec. Holter mostra stabilità del ritmo sinusale con extrasistolia sopraventricolare a bassa incidenza in assenza di fenomeni ripetitivi di rilievo (solo alcune coppie); viene confermata la terapia (propafenone in formulazione a rilascio prolungato 425 mg x 2/die, enalapril 20 mg/die, acido acetilsalilico 100 mg/die, simvastatina 20 mg/die).

In data 6 marzo 2014 la paziente perviene nuovamente a controllo cardiologico: appare visibilmente dimagrita (ha perso in pochi mesi oltre 15 Kg, nonostante invariate abitudini alimentari), non lamenta sintomi di rilievo a carico dell'apparato cardiovascolare, ma riferisce che la "tiroide è fuori controllo"

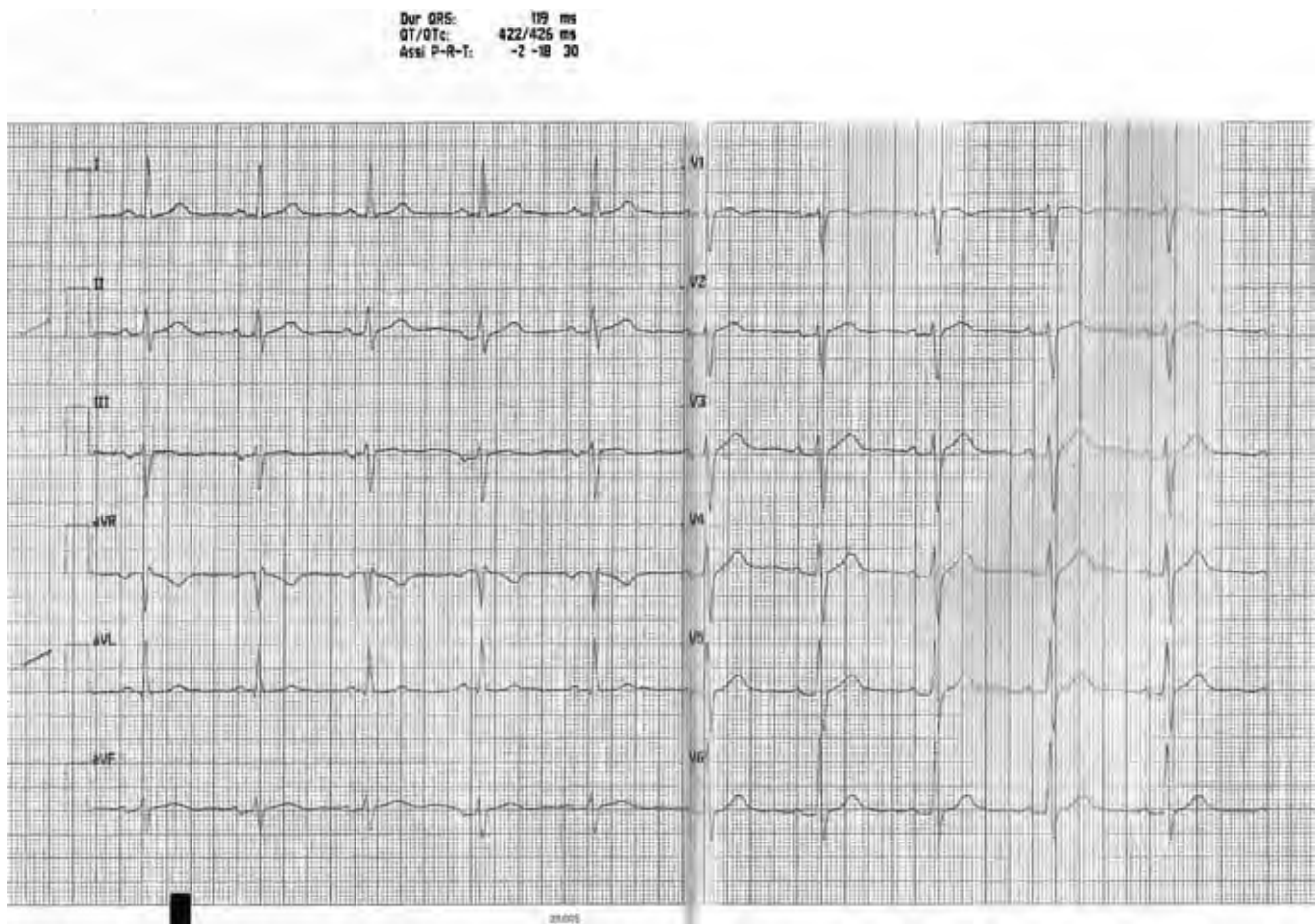


Figura 3 - Tracciato registrato in data 8 febbraio 2013.

tanto da aver deciso di sottoporsi al trattamento con iodio radioattivo.

Il tracciato elettrocardiografico mostra ritmo sinusale normofrequente, blocco atrio-ventricolare di 1° grado (PR 224 ms) e, inaspettatamente, un *pattern* Brugada tipo 1 (figura 4).

Nessuna variazione significativa del quadro ecocardiografico.

La sospensione del propafenone, immediatamente consigliata dal cardiologo, riporta il tracciato elettrocardiografico alla situazione antecedente: l'elettrocardiogramma registrato in data 10 marzo risulta infatti sovrapponibile ai tracciati degli anni precedenti, salvo la normalizzazione del tempo di conduzione atrio-ventricolare (PR 148 ms; figura 5).

Il monitoraggio elettrocardiografico ambulatoriale

sec. Holter eseguito nei giorni 10-11 marzo 2014 ha evidenziato ritmo stabilmente sinusale mediamente normofrequente con conservata variabilità circadiana della frequenza cardiaca, aritmia extrasistolica ventricolare polifocale, non precoce, a incidenza moderato/elevata con una coppia monomorfa ed extrasistolia sopraventricolare a bassa incidenza, ma con caratteri ripetitivi (brevi salve non sostenute di tachicardia parossistica sopraventricolare).

Alla paziente è stato consegnato l'elenco, aggiornato al febbraio 2014, dei farmaci da evitare assolutamente o preferibilmente⁴, programmando un nuovo controllo clinico-strumentale dopo essersi sottoposta alla terapia con iodio radioattivo in modo da valutare il ruolo della patologia tiroidea nella genesi delle aritmie ventricolari e sopraventricolari (tabelle 2 e 3).



Figura 4 - Tracciato registrato in data 6 marzo 2014.

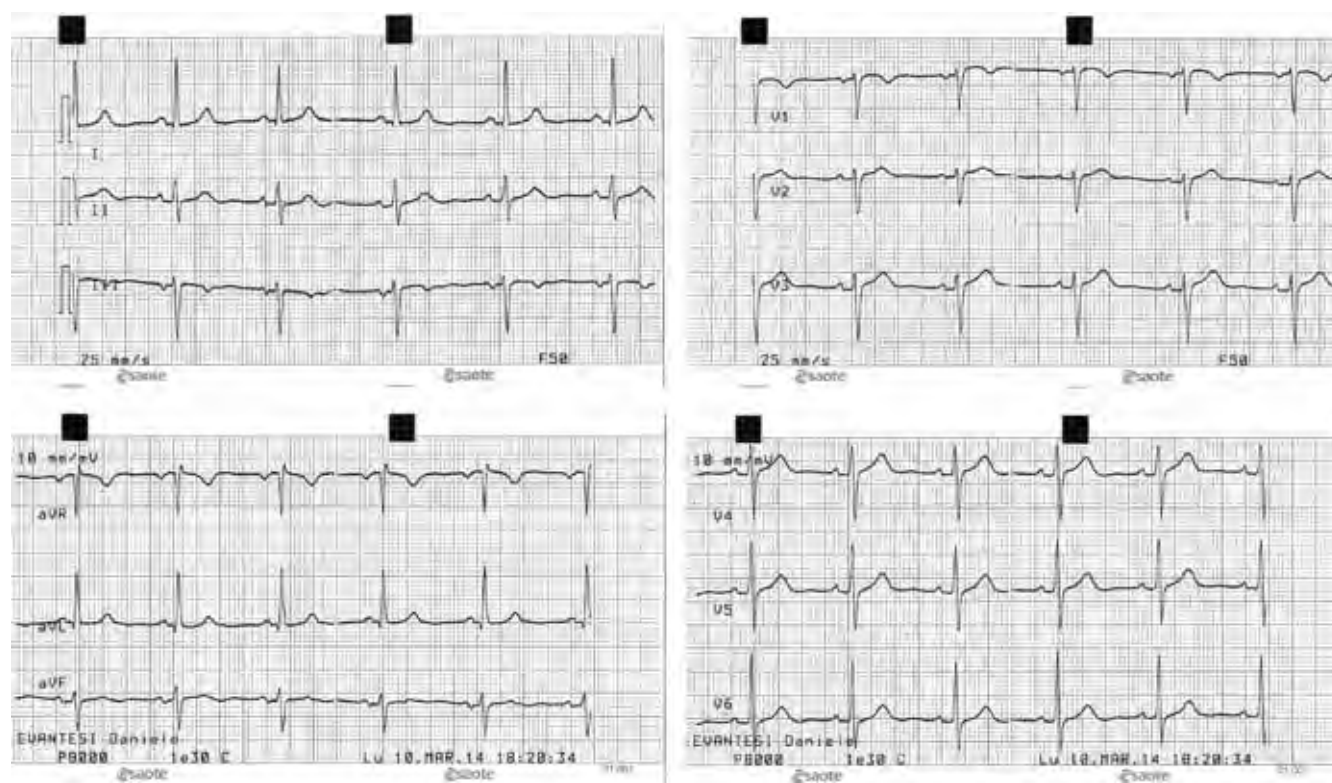


Figura 5 - Tracciato registrato in data 10 marzo 2014.

Tabella 2 - Farmaci da evitare
nei pazienti con *pattern* Brugada

Farmaco (nome generico)	Classe di Raccomandazione
<i>Antiaritmici</i>	
Ajmalina	I
Flecainide	I
Pilsicainide	I
Procainamide	I
Propafenone	IIa
<i>Psicotropi</i>	
Amitriptilina	IIa
Clomipramina	IIa
Desipramina	IIa
Litio	IIb
Loxapina	IIa
Nortriptilina	IIa
Oxcarbazepina	IIa
Trifluoperazina	IIa
<i>Anestetici</i>	
Bupivacaina	IIa
Procaina	IIa
Propofol	IIa
<i>Altre sostanze</i>	
Acetilcolina	IIa
Alcool (abuso)	IIb
Cocaina	IIa
Ergonovina	IIb
Cannabis (Marijuana)	IIb

Nota: la lista contiene una classificazione colonna '**Classe di raccomandazione**', in cui le prove disponibili in letteratura e il parere degli esperti del Comitato consultivo BrugadaDrugs.org è descritto. Si prega di notare che non esistono studi clinici randomizzati in pazienti con Sindrome di Brugada, quindi il livello di evidenza è principalmente C (solo l'opinione di consenso di esperti, studi di caso, o uno standard di cura) e per alcuni B (studi non randomizzati).

- **Classe I:** Ci sono prove e/o accordo generale che un dato farmaco è potenzialmente aritmico nei pazienti con Sindrome di Brugada.
- **Classe IIa:** Ci sono prove contrastanti e/o divergenze di opinione circa il farmaco, ma il peso delle evidenze/opinioni è a favore di un effetto potenzialmente aritmico nei pazienti con Sindrome di Brugada.
- **Classe IIb:** Ci sono prove contrastanti e/o divergenze di opinione circa il farmaco, e il potenziale effetto aritmico in pazienti con Sindrome di Brugada è meno ben stabilito da prove/opinioni.
- **Classe III:** Non vi è nulla o molto poche prove e/o accordo generale che un farmaco è potenzialmente aritmico nei pazienti con Sindrome di Brugada.

Tabella 3 - Farmaci preferibilmente da evitare
nei pazienti con *pattern* Brugada

Farmaco (nome generico)	Classe di Raccomandazione
<i>Antiaritmici</i>	
Amiodarone	IIb
Cibenzolina	IIb
Disopiramide	IIb
Lidocaina*	IIb
Propanololo	IIb
Verapamil	IIb
Vernakalant	IIb
<i>Psicotropi</i>	
Carbamazepina**	IIb
Clotiapina***	IIb
Ciamezamina	IIb
Doxepina	IIb
Dosulepina	IIb
Fluoxepina	IIb
Flovuxamina	IIb
Imipramina	IIb
Lamotrigina	IIb
Maprotilina	IIb
Paroxetina	IIb
Perfenazina	IIb
Fentoina	IIb
Difenilidantoina	IIb
Tioridazina	IIb
<i>Anestetici/Analgesici</i>	
Ketamina	IIb
Tramadol	IIb
<i>Altre sostanze</i>	
Dimenidrinato	IIb
Difenidramina	IIb
Edrofonio	IIb
Indapamide	IIb
Metoclopeamide	IIb
Terfenadine/Fexofenadine	IIb

Nota: Classe di Raccomandazione e Livello di Evidenza vedi la Nota di tabella 2.

*L'uso Lidocaina per l'anestesia locale (per esempio da parte degli odontoiatri) sembra essere sicuro quando combinato con l'adrenalina/epinefrina e quando la quantità somministrata è bassa tanto da tradursi in un effetto solo locale. Quando viene applicata sulla pelle, è improbabile la comparsa di effetti sistemici, e sarà molto probabilmente sicura.

** Carbamazepina è strutturalmente strettamente legata alla oxcarbazepina che si trova sulla lista delle sostanze da evitare.

*** Clotiapina è strutturalmente strettamente legata alla loxapina che si trova sulla lista delle sostanze da evitare.

DISCUSSIONE

Il caso clinico descritto, che sembra non trovare riscontro nella letteratura medica, mostra la slatentizzazione di un *pattern* elettrocardiografico Brugada tipo 1 dopo molti anni (dal novembre 2005 al marzo 2014) di terapia antiaritmica profilattica con propafenone. Il farmaco è stato usato nella paziente in somministrazione endovenosa per convertire a ritmo sinusale un episodio persistente di fibrillazione atriale e successivamente somministrato oralmente per prevenire recidive della tachiaritmia. Sia durante la somministrazione endovenosa sia per molti anni di terapia orale con il farmaco non è mai stato evidenziato alcuno dei *pattern* elettrocardiografici caratteristici della Sindrome di Brugada.

Quali siano le possibili cause che hanno contribuito a slatentizzare il *pattern* elettrocardiografico Brugada nella paziente può essere solo oggetto di speculazione.

Sicuramente nell'ultimo anno, a causa del forte dimagrimento della paziente dovuto alla disfunzione tiroidea, si è verificato un sovradosaggio del farmaco. La posologia raccomandata per il propafenone in formulazione a lento rilascio è di 325 mg bid per soggetti di peso corporeo fino a 70 kg e di 425 mg bid per soggetti con peso corporeo superiore a 70 kg. La posologia più alta nella paziente era stata scelta non solo sulla base del peso corporeo (77 kg al momento della prescrizione), ma anche in ragione del fatto che solo la posologia di 300 mg x 3/die del farmaco in formulazione pronta si era dimostrata efficace per anni nel prevenire recidive di fibrillazione atriale.

A sostegno dell'ipotesi del sovradosaggio stanno il prolungamento del tempo di conduzione atrio-ventricolare (PR 205 vs 224 ms) e lo slargamento del complesso QRS (QT/QTc 422/426 ms vs 426/464 ms) fra il tracciato elettrocardiografico dell'8 febbraio 2013 (la paziente era in terapia con propafenone a lento rilascio 425 mg bid da marzo 2011) e il tracciato elettrocardiografico del 6 marzo 2014.

Non ci sono dati per confermare o escludere un certo ruolo della disfunzione tiroidea nella slatentizzazione del *pattern* elettrocardiografico Brugada tipo 1.

La slatentizzazione "tardiva" del *pattern* elettrocardiografico Brugada tipo 1 non sembra trovare riscontro nella letteratura medica.

Nel 2005 Aksay et al.⁵, avevano descritto il caso clinico di un uomo di 43 anni, con familiarità positiva per morte improvvisa, presentatosi in Pronto Soccorso per un episodio di fibrillazione atriale persistente di recente insorgenza, in cui il *pattern* elettrocardiografico Brugada tipo 1 era comparso circa sei ore dopo la somministrazione per via orale di 600 mg di propafenone come tentativo di cardioversione farmacologica a ritmo sinusale, *pattern* che si era risolto dopo altre sei ore con il ripristino del ritmo sinusale.

Anche nella casistica di Pappone et al.⁶, la slatentizzazione di un *pattern* Brugada (tipo 1 in tre pazienti, tipo 2 in otto pazienti) era avvenuta poco dopo o immediatamente prima il ripristino del ritmo sinusale mediante la somministrazione di flecainide 2 mg/kg di peso corporeo in 10 minuti (dose massima 150 mg).

Il propafenone, antiaritmico di classe 1C, che agisce bloccando i canali del sodio, è un farmaco ampiamente usato nella conversione a ritmo sinusale di episodi persistenti di fibrillazione atriale e come terapia profilattica di recidive di fibrillazione atriale.

Il farmaco è stato usato come test diagnostico da Akdemir et al.⁷ per confermare il sospetto diagnostico di *pattern* intermittente Brugada tipo 1 in un soggetto quarantenne di sesso maschile in cui erroneamente era stata posta diagnosi di infarto miocardico acuto ST sopraslivellato in sede anteriore.

I farmaci antiaritmici bloccanti i canali del sodio (corrente $I_{Na-lenta}$) sono in grado di accentuare o slatentizzare il *pattern* di Brugada. È possibile che i soggetti in cui il *pattern* di Brugada è assente in condizioni di base, ma viene messo in evidenza da alcuni farmaci (antiaritmici, psicotropi, anestesici, antiaginosi, altre sostanze – si veda tabelle 2 e 3)³ abbiano un deficit latente della corrente $I_{Na-lenta}$. Non è chiaro, tuttavia, se il riscontro del *pattern* di Brugada solo dopo assunzione di farmaci, in soggetti con ECG altrimenti privo di anomalie e senza dati clinici (familiarità, anamnesi positiva per episodi sincopali) che suggeriscano un rischio di morte improvvisa, abbia o meno importanza clinica.

Talora il *pattern* di Brugada viene slatentizzato dai

bloccanti del canale del sodio non nel corso di un test diagnostico, ma in seguito a terapia prescritta a scopo antiaritmico, soprattutto per la fibrillazione atriale, tanto che la *Consensus Conference* della Società Italiana di Cardiologia suggerisce di sorvegliare attentamente i pazienti con fibrillazione atriale di recente insorgenza ai quali venga somministrato un farmaco antiaritmico di classe 1C, sospendendo la somministrazione del farmaco alla comparsa del *pattern* di Brugada di qualunque tipo.

La fibrillazione atriale è frequentemente osservata nei pazienti con Sindrome di Brugada con incidenza variabile, secondo le casistiche, dal 10 al 53 %, a indicare che gli stessi meccanismi elettrofisiologici che nei ventricoli conducono agli episodi di tachicardia ventricolare/fibrillazione ventricolare sono presenti anche negli atri, dove danno origine a episodi di fibrillazione atriale⁸⁻⁹.

Nella casistica di Pappone et al.⁶ la prevalenza di Sindrome di Brugada latente in pazienti con fibrillazione atriale di recente insorgenza trattata con farmaci antiaritmici di classe 1C è stata del 3,2% nella popolazione generale e del 5,8% nel sottogruppo di pazienti con fibrillazione atriale isolata (*lone atrial fibrillation*).

I pazienti con fibrillazione atriale isolata costituiscono una minoranza dell'intera popolazione dei pazienti con fibrillazione atriale, con una prevalenza variabile dal 2 all'11%. Fra questi pazienti vi sono quelli portatori di un *pattern* elettrocardiografico Brugada latente, nei quali la prognosi, per il rischio di morte improvvisa, potrebbe essere peggiore rispetto ai soggetti con vera fibrillazione atriale isolata che godono di una normale aspettativa di vita.

Nella casistica di Kusano et al.⁸, il 14% dei pazienti con Sindrome di Brugada ha avuto un episodio spontaneo di fibrillazione atriale, la maggior parte degli episodi (circa 70%) è avvenuta nelle ore notturne e gli episodi di fibrillazione atriale sono stati osservati in una percentuale maggiore nei pazienti con episodi spontanei di fibrillazione ventricolare.

La dimostrazione di un andamento circadiano negli episodi di tachiaritmia sia sopraventricolare sia ventricolare sostiene il ruolo del bilancio simpato-vagale, che nelle ore notturne è tipicamente caratterizzato da

aumento relativo del tono vagale per riduzione fino all'annullamento del tono simpatico, nella genesi delle tachiaritmie^{8,10}.

Talora episodi parossistici di fibrillazione atriale della durata di alcune ore precedono l'insorgenza di tachiaritmie ventricolari, come osservato da Pappone et al.⁶ nei pazienti sottoposti a impianto di defibrillatore.

Morita et al.¹¹ sono stati fra i primi a studiare la vulnerabilità atriale in soggetti con Sindrome di Brugada. Otto dei loro 18 pazienti erano portatori di un tracciato elettrocardiografico con *pattern* Brugada tipo 1, ma erano asintomatici per sincope o episodi documentati di tachicardia ventricolare/fibrillazione ventricolare e con storia familiare negativa per morte improvvisa. Episodi spontanei parossistici di fibrillazione atriale erano presenti in 7 (39%) dei 18 pazienti. Di questi pazienti, due appartenevano al gruppo degli otto asintomatici e con anamnesi familiare negativa.

Al termine del loro studio i ricercatori giapponesi conclusero che:

- l'incidenza di fibrillazione atriale sia spontanea sia indotta è alta nei pazienti con Sindrome di Brugada;
- la vulnerabilità atriale è aumentata nei pazienti con Sindrome di Brugada;
- la vulnerabilità atriale è aumentata anche nei pazienti con Sindrome di Brugada privi di episodi spontanei di fibrillazione atriale.

RINGRAZIAMENTI

L'Autore ringrazia il dottor Luca Segreti e il dottor Giulio Zucchelli della U.O. Medicina Cardiovascolare 2a Ospedaliera dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana per i preziosi suggerimenti forniti.

Bibliografia

1. Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicenter report. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 1391-6.
2. Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M, et al. Brugada syndrome: Report of the Second Consensus Conference. *Circulation* 2005; 111: 659-70.
3. Oreto G, Corrado D, Delise P, et al. Dubbi del cardiologo davanti a un elettrocardiogramma che presenta in VI-V3 complessi QRS con onda positiva terminale e sopraslivellamento del segmento ST.

- Consensus Conference promossa dalla Società Italiana di Cardiologia. G Ital Cardiol 2010; 11 (11 Suppl 2): 35-22S.
4. www.brugadadrugs.org
 5. Aksay E, Okan T, Yanturali S. Brugada syndrome, manifested by propafenone induced ST segment elevation. Emerg Med J 2005; 22: 748-50.
 6. Pappone C, Radinovic A, Manguso F, et al. New-onset atrial fibrillation as first clinical manifestation of latent Brugada syndrome: prevalence and clinical significance. European Heart Journal 2009; 30: 2985-92.
 7. Akdemir I, Davutoglu V, Aksoy M. Intermittent Brugada syndrome misdiagnosed as acute myocardial infarction and unmasked with propafenone. Heart (an Education in Heart) 2002; 87(6): 543-5.
 8. Kusano KF, Taniyama M, Nakamura K, et al. Atrial fibrillation in patients with Brugada syndrome. J Am Coll Cardiol 2008; 51: 1169-75.
 9. Francis J, Antzelevitch C. Atrial fibrillation and Brugada syndrome. J Am Coll Cardiol 2008; 51: 1149-53.

10. Chen PS, Priori SG. The Brugada Syndrome. J Am Coll Cardiol 2008; 51: 1176-80.
11. Morita H, Kusan-Fukushima K, Nagase S, et al. Atrial fibrillation and atrial vulnerability in patients with Brugada syndrome. J Am Coll Cardiol 2002; 40: 1437-44.

INDIRIZZO PER CORRISPONDENZA

Daniele Levantesi

Via delle Poggere, 24 – Loc. San Sisto al Pino

56023 Cascina (PI)

Cell.: 347 2544204

E-mail: d.levantesi@aliceposta.it

Una tachicardia a complessi larghi... ma non troppo!

Vincenzo Carbone¹ Stenio Amabili²

¹ ARCA Campania, Comitato Scientifico Fondazione Obiettivo Cuore ONLUS

² Unità Operativa di Cardiologia, Servizio di Elettrofisiologia,
Ospedale Provinciale "G. & C. Mazzoni", Ascoli Piceno

Mentre sei di guardia, nel bel mezzo della notte (stavi riposando, senza farti scorgere!), ti viene inviato dal collega del Pronto Soccorso questo elettrocardio-

gramma (ECG, figura 1), registrato pochi minuti prima a un paziente giunto per cardiopalmo sostenuto. La tachicardia si presenta con complessi QRS di durata

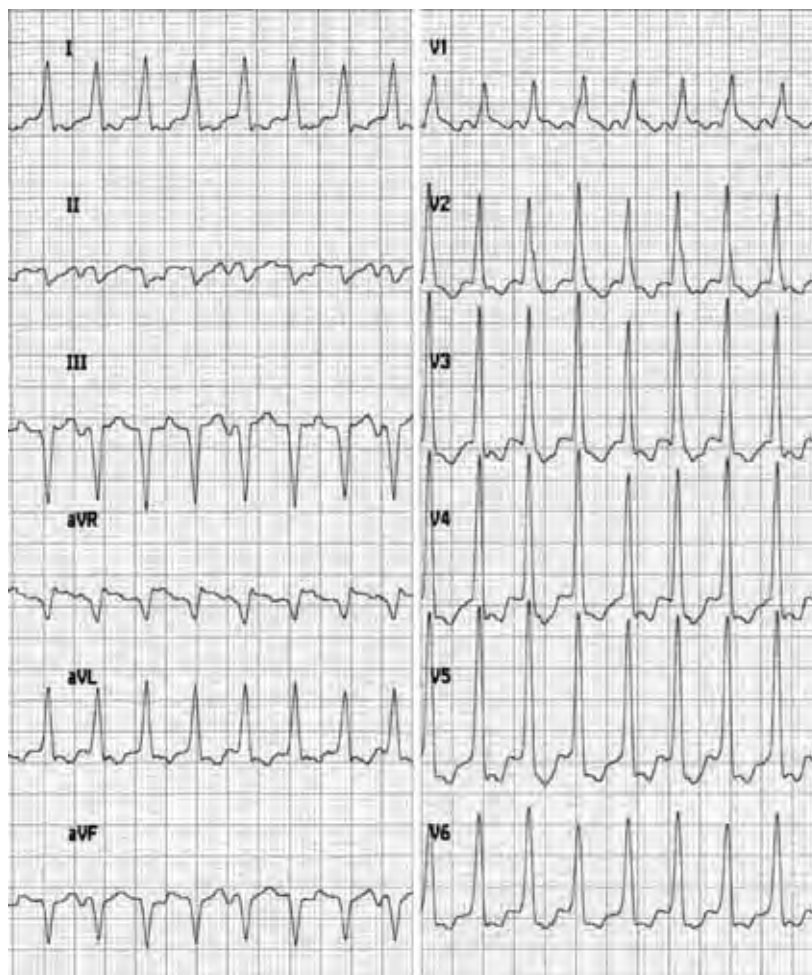


Figura 1 - ECG a 12 derivazioni registrato in Pronto Soccorso.

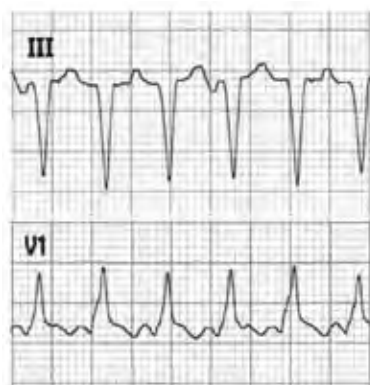


Figura 2 - Stesso tracciato mostrato nella figura 1. Dettaglio delle derivazioni III e V1.

non particolarmente aumentata (120-130 ms) e con morfologia da blocco di branca destra (BBD) + blocco fascicolare anteriore sinistro (EAS). Queste caratteristiche morfologiche dei ventricologrammi, ben evidenti nella rappresentazione di dettaglio della figura 2, rendono molto probabile la diagnosi di tachicardia

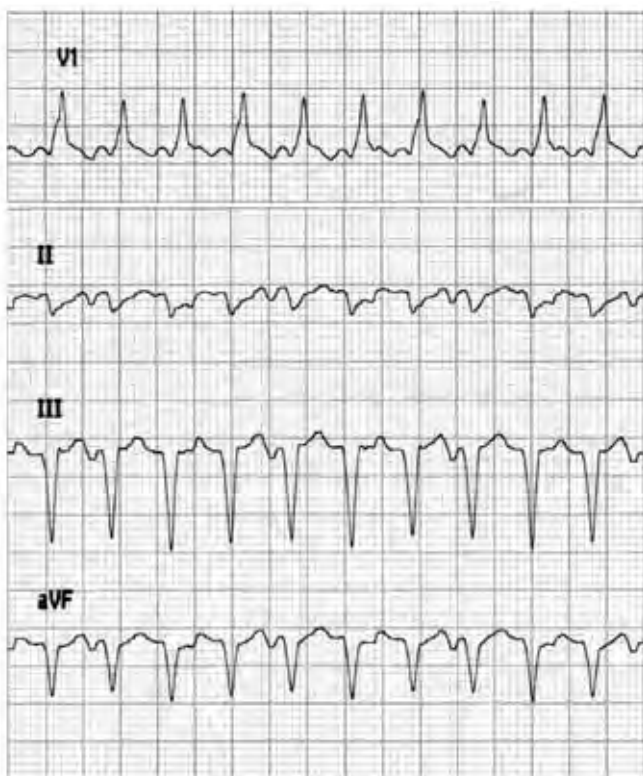


Figura 3 - Registrazione simultanea delle derivazioni V1, II, III e aVF.

sopraventricolare con conduzione aberrante o con blocco bifascicolare preesistente. Tuttavia, per poter avallare in modo definitivo l'origine sopraventricolare della tachicardia, è necessario individuare le onde P. Sei in grado di vederle, con il sonno che ti ritrovi?

Osserva la figura 3, che riporta le derivazioni simultanee V1, II, III e aVF: sono chiaramente discernibili le onde P, che mostrano polarità negativa nelle derivazioni inferiori e positiva in V1. L'attività elettrica atriale è ancor più evidente nella figura 4 (derivazioni inferiori), ove le frecce rivolte verso il basso identificano onde P la cui morfologia è espressione di una modalità di attivazione atriale retrograda e concentrica (P negative, con ΔP intorno a -90°). Questa modalità di depolarizzazione della camera atriale, caudo-craniale e concentrica, può essere compatibile con le seguenti forme di tachicardia: atriale inferiore; reciprocante nodale (TRNAV); reciprocante atrio-ventricolare (TRAV) da via accessoria postero-settale; automatica giunzionale; ventricolare. È del tutto chiaro che i cicli atriali non sono regolari, ma è presente un raggruppamento bigemino delle P, con alternanza di cicli brevi con cicli più lunghi. I cicli R-R, per contro, sono assolutamente costanti. Gli intervalli tra un'onda P e il successivo complesso QRS sono estremamente variabili, così come gli intervalli tra un QRS e l'onda P seguente. Il rapporto numerico tra P e QRS, infine, non è 1:1, poiché un complesso su tre non si accompagna ad alcuna onda P, sicché il numero dei complessi ventricolari è maggiore di quello delle onde P. In presenza di una tachicardia con retroattivazione atriale concentrica, il rapporto tra onde P e complessi QRS rappresenta un elemento critico per la diagnosi differenziale. Il rapporto 1:1 non è diagnostico, in quanto si può osservare in differenti contesti di tachicardia con retroattivazione atriale, come la tachicardia atriale inferiore, la tachicardia automatica giunzionale, la TRNAV, la TRAV ortodromica da via accessoria postero-settale e la tachicardia ventricolare. Un rapporto $P/QRS > 1$ (cioè con onde P retrograde in numero maggiore rispetto ai complessi QRS), invece, esclude la tachicardia ventricolare, la TRNAV e la TRAV ortodromica da via accessoria postero-settale, risultando compatibile solo con una tachicardia atriale inferiore

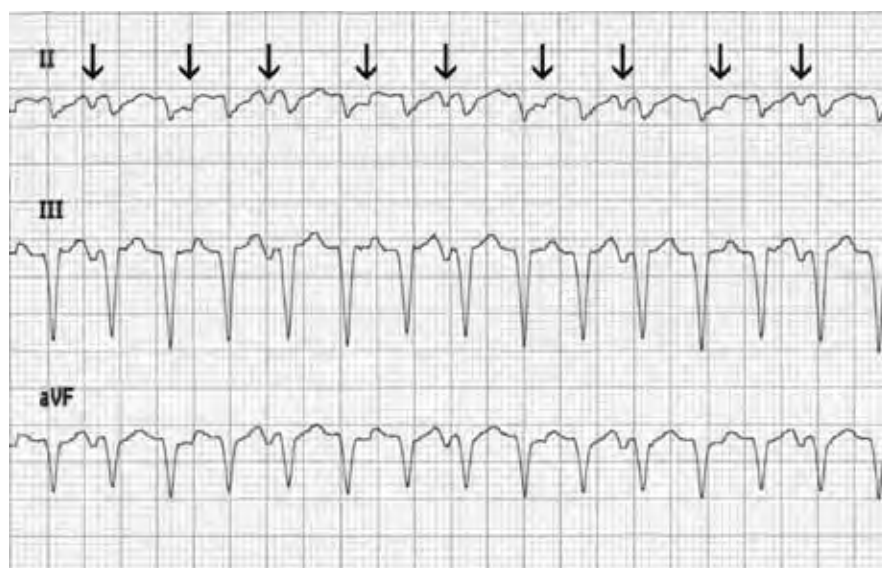


Figura 4 - Dettaglio delle derivazioni inferiori registrate simultaneamente. Le frecce rivolte in basso mostrano le onde P. È evidente un raggruppamento bigemino delle onde P retrograde.

o, eccezionalmente, con una tachicardia automatica giunzionale associata a normale conduzione retrograda ma complicata da un blocco d'uscita anterogrado di II grado. Un rapporto P/QRS <1 (cioè, più complessi QRS che onde P) sancisce quasi senza eccezione la diagnosi di tachicardia ventricolare, poiché indica la dipendenza dell'attivazione atriale da quella ventricolare (retroconduzione ventricolo-atriale). La sola, ancorché remota, alternativa diagnostica è rappresentata dalla tachicardia automatica giunzionale con blocco d'uscita retrogrado di II grado e conservata uscita anterograda.

In questo ECG gli elementi evidenziati escludono la tachicardia atriale 1:1, la TRNAV e la TRAV ortodromica da via accessoria postero-settale.

Nello specifico, la discrepanza di comportamento tra cicli atriali (alternanti) e cicli ventricolari (costanti) e il rapporto numerico QRS>P sono incompatibili con una tachicardia atriale inferiore.

La TRNAV di tipo comune (*slow-fast*) viene esclusa perché in questa tachicardia le onde P retrograde sono del tutto invisibili (in quanto simultanee al relativo QRS) o ne è riconoscibile solo una piccola componente terminale, che di solito appare come pseudo-s nelle derivazioni inferiori e pseudo-r' in V1. Inoltre, nella TRNAV il rapporto P/QRS è sempre, con rarissime eccezioni, 1:1. Nell'ECG presentato, per contro, le onde P negative nelle derivazioni inferiori sono ben

distanziate dal precedente complesso QRS; inoltre, i cicli atriali sono "regolarmente irregolari" e il rapporto numerico tra P e QRS è < 1:1.

La diagnosi di TRAV ortodromica richiede invariabilmente che:

- il rapporto P/QRS sia 1:1 (sia l'atrio sia il ventricolo sono parte integrante del circuito di rientro, sicché l'eventuale blocco, anterogrado o retrogrado, dell'impulso esiterebbe nell'interruzione della tachicardia);
- gli intervalli R-P siano costanti (il fascio di Kent ha una conduzione del tipo "tutto o nulla", per cui il tempo di percorrenza dello stesso rimane invariato, indipendentemente dalla prematurità dell'impulso). Pertanto, le caratteristiche che emergono dall'analisi di questo ECG escludono tassativamente una TRAV.

Anche l'ipotesi di un *flutter* atriale può essere decisamente accantonata, in considerazione della morfologia degli atriogrammi (si tratta di onde P e non di onde F!) e del riscontro che, nonostante gli intervalli P-R siano ampiamente variabili, i cicli ventricolari sono assolutamente regolari.

Restano in piedi solo la tachicardia automatica giunzionale (hissiana) e la tachicardia ventricolare. Come farai a dirimere il quesito diagnostico-differenziale con il barlume di lucidità che ancora ti rimane?

Come per miracolo, cominci ad analizzare la morfologia dei complessi QRS nelle derivazioni precordiali,



Figura 5 - Derivazioni V1-V3 simultanee. La linea verticale tracciata sull'inizio del QRS in V2 e V3, ove è ben riconoscibile, intercetta l'inizio dell'attivazione ventricolare in V1, documentando in questa derivazione una morfologia qR.

alla ricerca di qualche elemento utile alla decisione diagnostica e al conseguente specifico atteggiamento terapeutico. La configurazione da BBD + EAS e la modesta durata del QRS sono elementi suggestivi di aberranza. La cosa che non ti convince, però, è la morfologia del QRS in V1: nonostante a prima vista in questa derivazione i complessi mostrino un pattern a R monofasica, in realtà il confronto con le altre derivazioni precordiali simultanee dimostra che essi iniziano con una larga onda q (morfologia qR). Infatti, tracciando una linea verticale che passi per il punto d'inizio del QRS identificato in V2 e V3 (la linea tratteggiata nella figura 5), si intercetta su V1 l'inizio di un'onda q: in altri termini, la deflessione negativa che s'inscrive prima della R cade alla destra della linea che contrassegna l'inizio del QRS, a dimostrazione del fatto che si tratta di un'onda appartenente al complesso ventricolare e non di un'illusione legata alla transizione tra onda T e onda R. Un altro elemento morfologico degno di rilievo è il *pattern* a R monofasica da V2 a V6, senza alcuna evidenza di onda S rallentata in V5 e V6, che ci si attenderebbe in presenza di un reperto da BBD + EAS. La morfologia qR in V1 depone decisamente per ectopia; d'altra parte, l'assenza di onde S rallen-

tate in V5 e V6 è un elemento nettamente discordante rispetto al quadro di apparente blocco bifascicolare.

Ma proprio quando, con il cervello ancora in fumo, ti eri quasi definitivamente orientato per una tachicardia ventricolare, il collega del Pronto Soccorso ti informa di aver deciso di praticare al paziente un bolo e.v. di verapamil e di avere, così, ottenuto il pronto ripristino del ritmo sinusale. Il tracciato registrato a ritmo sinusale documenta un ingrandimento atriale sinistro e un blocco fascicolare anteriore sinistro (figura 6). Questi nuovi elementi (interruzione con verapamil e morfologia da EAS a ritmo sinusale) mettono in bilico le tue poche certezze, inducendoti a rivedere la diagnosi e a dare nuovamente corpo alla tesi di una tachicardia sopraventricolare a conduzione aberrante.

Tuttavia, un'ulteriore analisi del tracciato, condotta con un maggior livello di accuratezza (si veda figura 4), rivela che il rapporto tra il numero dei complessi QRS e quello delle onde P è 3:2, il che significa che ogni terzo QRS non è seguito dalla relativa onda P retrograda. È presente, in altri termini, un blocco ventricolo-atriale di II grado 3:2. Questa osservazione è di per sé sufficiente a porre diagnosi di tachicardia ventricolare. Infatti, in presenza di retroattivazione atriale, uno dei criteri elettrocardiografici a più elevata specificità per la diagnosi di tachicardia ventricolare è il blocco retrogrado di II grado. Solo in questa condizione, espressa da un rapporto QRS/P >1, è possibile stabilire con certezza che l'impulso trae origine dal ventricolo per poi trasmettersi all'atrio. Gli intervalli R-P non sono costanti, ma mostrano una durata progressivamente crescente, finché un complesso QRS non è seguito da onda P. Questo comportamento degli intervalli R-P identifica un blocco ventricolo-atriale tipo Wenckebach 3:2. Nella figura 4 si può rilevare come il terzo QRS (il primo di una sequenza di Wenckebach) sia seguito da una P retrograda dopo circa 120 ms, mentre il quarto QRS (cioè il secondo complesso del medesimo periodismo di Wenckebach) è seguito dalla relativa onda P dopo 240 ms; dopo il quinto QRS, infine, non si osserva alcuna onda P. Il fenomeno si ripete ciclicamente nei complessi 6-7-8, 9-10-11 e 12-13-14 della striscia. La figura 7 riporta una registrazione endoesofagea, che conferma i fenomeni

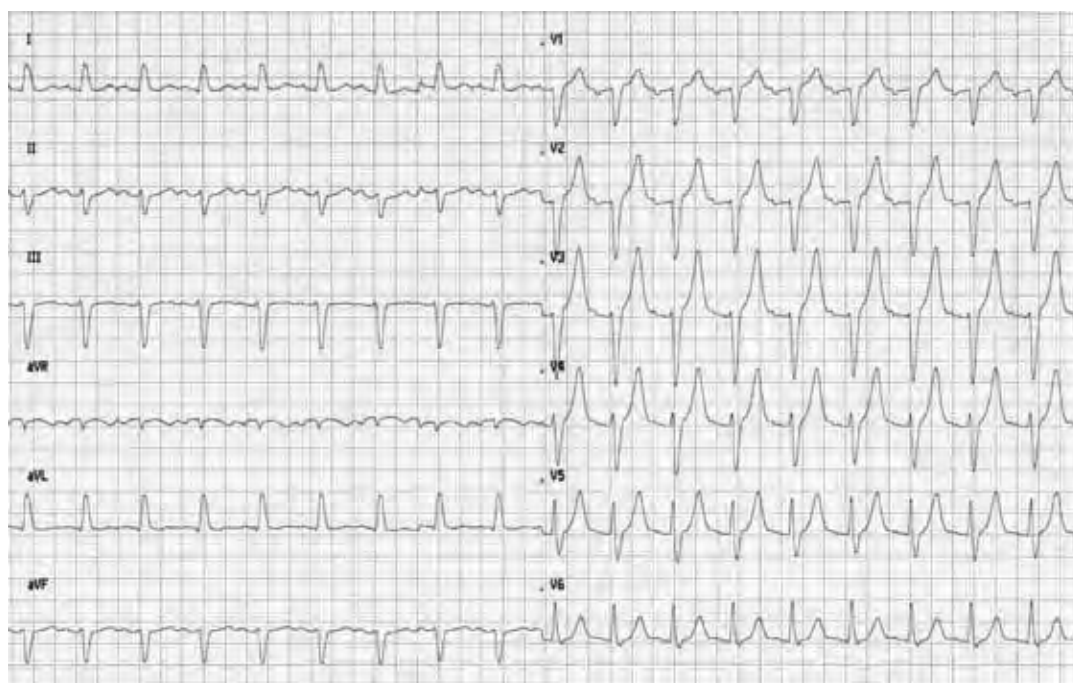


Figura 6 - ECG registrato dopo un bolo e.v. di verapamil. Si osserva un ritmo sinusale con frequenza 102 cicli/minuto, un ingrandimento atriale sinistro e un blocco fascicolare anteriore sinistro.

già ben evidenti nella registrazione di superficie. Le deflessioni ampie e bifasiche che seguono i complessi QRS (freccie rivolte verso il basso) rappresentano gli atriogrammi registrati dall'elettrodo esofageo. È evidente che le deflessioni atriali "si allontanano", di ciclo in ciclo, dal precedente QRS (il terzo e il quarto della striscia rappresentano i primi due complessi di una sequenza di Wenckebach), mentre in relazione a ogni terzo QRS si verifica il blocco retrogrado della conduzione, che si esprime con la mancanza di deflessione atriale. Il blocco ventricolo-atriale tipo Wenckebach 3:2 è responsabile del raggruppamento bigemino delle onde P, con alternanza di cicli P-P brevi con cicli P-P

più lunghi. Una possibile, ma altamente improbabile alternativa diagnostica alla tachicardia ventricolare potrebbe essere quella di una tachicardia automatica giunzionale con blocco retrogrado di II grado, normale uscita anterograda e conduzione ventricolare aberrante (o blocco intraventricolare preesistente). Tuttavia, a parte l'eccezionalità della combinazione di circostanze richiesta perché una tachicardia automatica giunzionale possa presentarsi in questa forma, nel caso qui discusso i criteri morfologici già messi in risalto (qR in V1; assenza di onde S in V5-V6) sanciscono in modo conclusivo la diagnosi di tachicardia ventricolare.

Ma questa diagnosi come si sposa con la dimostrata



Figura 7 - Registrazione endoesofagea. Le ampie deflessioni bifasiche indicate dalle frecce sono gli atriogrammi registrati dall'interno dell'esofago.

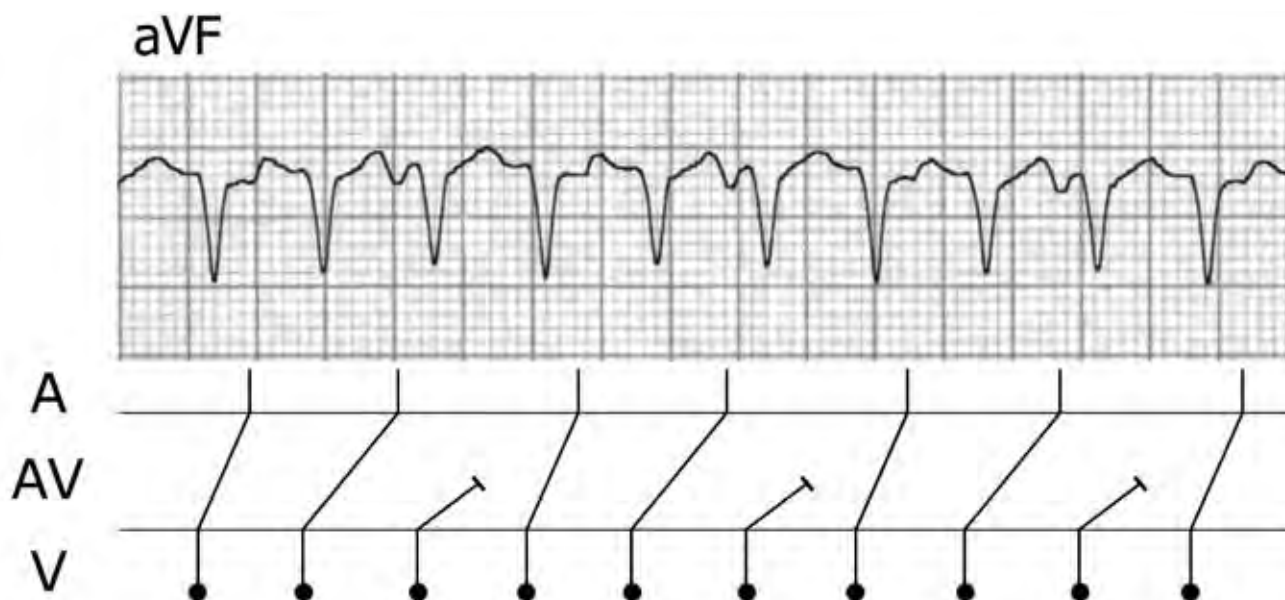


Figura 8 - Diagramma a scala che descrive l'elettrogenesi dell'aritmia. Gli impulsi che si originano nel ventricolo (V) subiscono un blocco retrogrado di II grado tipo Wenckebach 3:2 nella giunzione atrio-ventricolare (AV), provocando un'attivazione caudo-craniale concentrica e in sequenza bigemina dell'atrio (A).

efficacia terapeutica del verapamil? L'insieme dei dati morfologici rilevati (complessi QRS a tipo BBD + EAS con una durata non particolarmente aumentata degli stessi), unitamente alla risposta al farmaco, indica in modo inequivocabile la diagnosi di **tachicardia fascicolare**, una forma di tachicardia ventricolare idiopatica, notoriamente verapamil-sensibile, che si origina nella regione infero-posteriore del ventricolo sinistro, cioè nel territorio di distribuzione del fascicolo posteriore della branca sinistra (da cui la particolare morfologia dei ventricologrammi).

Il diagramma a scala nella figura 8 illustra schematicamente il meccanismo aritmogenetico della tachicardia. A causa di un blocco retrogrado di II grado tipo Wenckebach, il tempo di conduzione ventricolo-atriale aumenta dal primo al secondo impulso ventricolare, determinando intervalli R-P, rispettivamente, di 120 e 240 ms. Il terzo impulso ventricolare si blocca nella giunzione A-V, per cui manca la relativa onda P. Il periodismo di Wenckebach retrogrado 3:2 si ripete ciclicamente nel corso della tachicardia.

In conclusione, in questo ECG la diagnosi com-

pleta è: **tachicardia fascicolare con retroconduzione ventricolo-atriale e blocco retrogrado di II grado tipo Wenckebach 3:2.**

Bibliografia

- Oreto G. Tachicardie sopraventricolari. In: G. Oreto et al. (eds). I disordini del ritmo cardiaco. Diagnosi delle aritmie cardiache all'elettrocardiogramma di superficie. Torino: Centro Scientifico Editore, 1997; pp. 31-4.
- Oreto G. La diagnosi di tachicardia ventricolare. In: G. Oreto et al. (eds). I disordini del ritmo cardiaco. Diagnosi delle aritmie cardiache all'elettrocardiogramma di superficie. Torino: Centro Scientifico Editore, 1997; pp. 157-65.
- Oreto G. Conduzione ventricolo-atriale. In: G. Oreto et al. (eds). I disordini del ritmo cardiaco. Diagnosi delle aritmie cardiache all'elettrocardiogramma di superficie. Torino: Centro Scientifico Editore, 1997; pp. 251-5.
- Oreto G, Luzzo F, Satullo G, et al. Tachicardia a QRS larghi: un problema antico e nuovo. G Ital Cardiol 2009; 10: 580-95.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Vincenzo Carbone
via Ceschelli traversa Torino, 8/3
80047 S. Giuseppe Vesuviano (NA)
E-mail: vcarbone@cardionet.it

Difetto del setto interatriale dell'adulto: presentazione di un caso clinico

Atrial septal defect in the adult: report of one case

Federica del Giudice¹ Sergio del Giudice²

*1Medico Specializzando in Malattie dell'apparato cardiovascolare
Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma.*

*2Medico Chirurgo specialista in Cardiologia
Ospedale civile di Codogno, Azienda Ospedaliera di Lodi*

Abstract

Per difetto del setto interatriale (DIA) s'intende una comunicazione diretta esistente tra le cavità atriali che permette il passaggio di sangue (shunt). Il DIA tipo *ostium secundum*, localizzato nella regione della fossa ovale e nelle zone circostanti, rappresentando circa il 75% del totale dei casi è sicuramente la forma più frequente. I pazienti spesso rimangono asintomatici fino all'età adulta, ma nella maggior parte dei casi la sintomatologia si sviluppa dopo la quarta decade di vita con una riduzione della capacità funzionale, dispnea da sforzo e palpitazioni (tachiaritmie sopraventricolari) e, meno frequentemente, infezioni polmonari e scompenso cardiaco destro. In tal contesto, l'ecografia cardiaca costituisce lo strumento più utile nella diagnosi e quantificazione del difetto.

Parole chiave: difetto del setto interatriale, shunt intracardiaco, ostium secundum, ecografia cardiaca.

Atrial septal defect (ASD) is one of the more commonly recognized congenital cardiac anomalies presenting in adulthood. It is characterized by a defect in the interatrial septum allowing pulmonary venous return from the left atrium to pass directly to the right atrium. The most common type of ASD, accounting for 75% of all ASD cases, is the ostium secundum type. Patients frequently remain asymptomatic until adulthood; however, the majority develop symptoms beyond the fourth decade including reduced functional capacity, exertional shortness of breath, and palpitations (supraventricular tachyarrhythmias), and less frequently pulmonary infections and right heart failure. Echocardiography is the key diagnostic technique, providing diagnosis and quantification.

Key words: Atrial septal defect, ostium secundum, intracardiac shunt, echocardiography

INTRODUZIONE

Per difetto del setto interatriale (DIA) s'intende una comunicazione diretta esistente tra le cavità atriali che permette il passaggio di sangue (*shunt*). Tra diversi tipi di DIA, il più frequente (75-80% dei casi) è rappresentato dal DIA tipo *ostium secundum* localizzato nella regione della fossa ovale o nella zona circostante¹. Il diametro del DIA nonché la *compliance* del ventricolo destro e del letto polmonare (in relazione al ventricolo sinistro) e la differenza di pressione esistente tra atrio destro e sinistro, determinano il grado di *shunt* interatriale. Un DIA

non complicato determina uno *shunt* sinistro-destro come conseguenza di una maggiore *compliance* del ventricolo destro rispetto al ventricolo sinistro. Uno *shunt* rilevante si verifica generalmente con difetti di dimensioni ≥ 10 mm e provoca un sovraccarico di volume del ventricolo destro e di conseguenza un iperafflusso polmonare. I pazienti possono rimanere asintomatici fino all'età adulta, ma la sintomatologia si sviluppa - nella maggior parte dei casi - dopo la quarta decade di vita. I sintomi sono generalmente rappresentati da dispnea da sforzo e/o palpitazioni dovute alla comparsa di tachiaritmie atriali. Nella valutazione diagnostica e nella quantificazione del

difetto interatriale, l'ecocardiografia rappresenta l'indagine strumentale di prima scelta. Il reperto più importante è rappresentato da una dilatazione del ventricolo di destra, che può essere l'unico elemento che permette la diagnosi di DIA in un paziente adulto con scarse finestre acustiche inadeguate. Un sospetto importante suggerisce di procedere a una diagnosi più accurata attraverso ecografia transesofagea (ETE), che permette di definire con precisione la posizione e le dimensioni del difetto nonché la connessione delle vene polmonari. In questo lavoro è presentato il caso di un paziente, maschio caucasico di anni 46, giunto alla nostra osservazione per fibrillazione atriale a elevata frequenza ventricolare e a insorgenza non databile con successivo riscontro ecografico di ampio difetto settale atriale tipo *ostium secundum*.

CASO CLINICO

È giunto alla nostra osservazione un paziente maschio caucasico di anni 46 sintomatico per cardiopalmo. In anamnesi non si evidenziavano precedenti cardiologici di rilievo. L'esame elettrocardiografico mostrava blocco di branca destra incompleto e fibrillazione atriale a elevata risposta ventricolare a insorgenza non databile. Dopo aver impostato terapia con beta-bloccante e terapia anticoagulante orale, il

paziente veniva dimesso a domicilio con indicazione a eseguire uno studio ecocardiografico in previsione di cardioversione elettrica (CVE). Alla visita il paziente si presentava in buon compenso emodinamico. All'ECG persisteva FA a elevata risposta ventricolare per cui veniva inizialmente incrementato il dosaggio del beta-bloccante e, in previsione di CVE, si procedeva a eseguire un'ecografia cardiaca transtoracica (resa possibile solo dall'approccio parasternale per la presenza di scadenti finestre acustiche apicali) con riscontro di un ventricolo sinistro di dimensioni conservate, diffusamente ipocinetico con frazione di eiezione (FE) non quantificabile ed evidente movimento paradossso del setto intraventricolare (figura 1). Inoltre, era possibile evidenziare dilatazione atriale sinistra e dilatazione delle camere cardiache di destra e dei vasi arteriosi polmonari con minima insufficienza tricuspidale e pressione polmonare sistolica (PAPs) derivata nei limiti della normalità (figura 2). Per definire la diagnosi si procedeva a eseguire ETE, che permetteva di osservare un ampio difetto settale atriale tipo *ostium secundum* (1,5>2 cm) con importante *shunt* atriale sinistro-destro (figura 3). Con la metodica utilizzata non si evidenziavano formazioni trombotiche in atrio sinistro e/o in auricola sinistra. Veniva pertanto eseguita la CVE e veniva posta indicazione a una consulenza cardiocirurgica per valutare le possibili opzioni terapeutiche.

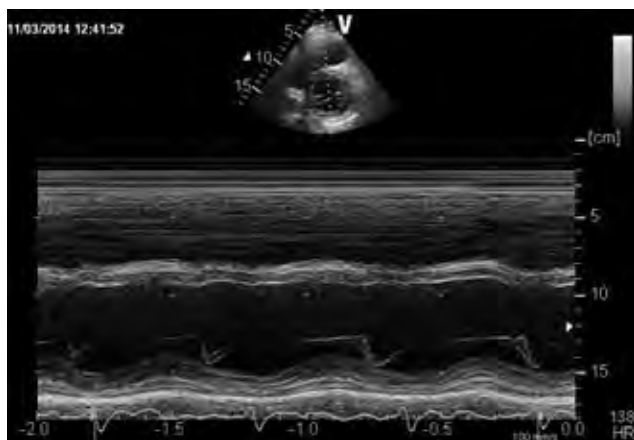


Figura 1 - M-MODE del ventricolo sinistro: evidenza di movimento paradossso del setto ventricolare.

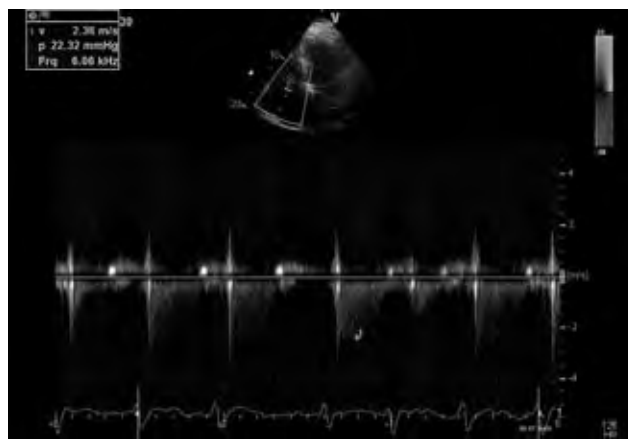


Figura 2 - Doppler continuo del flusso tricuspidale: gradiente ventricolo-atriale destro stimato nei limiti di normalità.

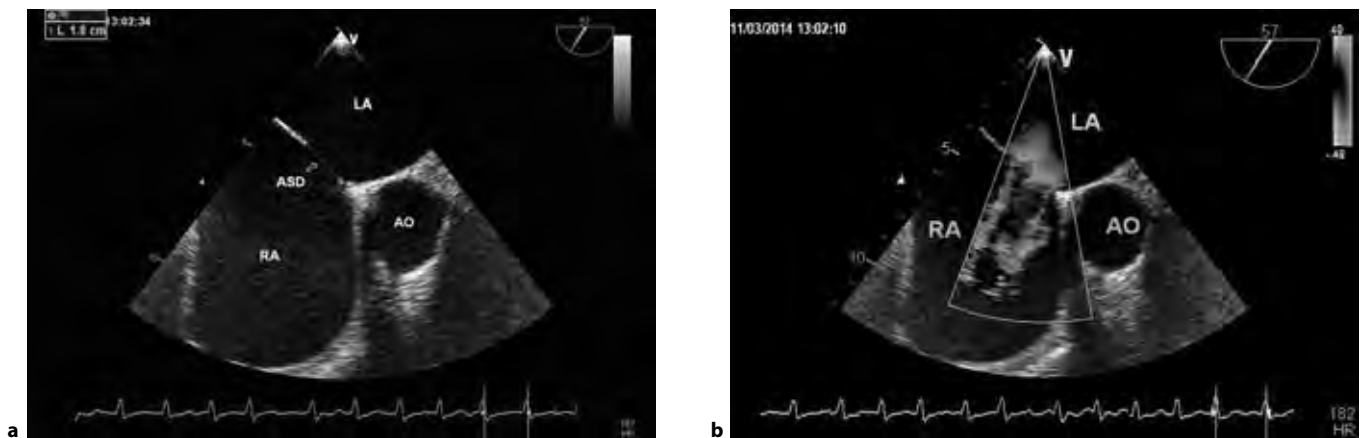


Figura 3 - Ecografia transesofagea: immagine di ampia interruzione del setto atriale tipo ostium secundum stimata di circa 2 cm (a); al ColorDoppler evidenza di ampio shunt sinistro-destro attraverso il difetto atriale (b). Ao, aorta; LA, atrio sinistro (left atrium); RA, atrio destro (right atrium); ASD, difetto settale atriale (atrial septal defect).

DISCUSSIONE

Un difetto del setto interatriale (DIA) consiste in una soluzione di continuità a livello del setto interatriale con conseguente passaggio di sangue (*shunt*) tra le cavità atriali. Il DIA è la più comune cardiopatia congenita isolata, con un'incidenza variabile dal 6 al 10 % di tutte le malformazioni cardiache. È più frequente nelle donne e nel complesso è il difetto cardiaco congenito più frequentemente riscontrato in età adulta¹.

I diversi tipi di DIA comprendono:

- DIA tipo *ostium secundum* (di gran lunga i più comuni, rappresentando circa l'80% dei DIA) localizzato nella regione della fossa ovale e nella zona circostante);
- DIA tipo *ostium primum* (15% dei casi, diversamente definito difetto parziale del setto atrioventricolare - AV, canale AV parziale) localizzato in prossimità del piano AV, con tipica malformazione delle valvole AV condizionante insufficienza di grado variabile;
- DIA tipo seno venoso superiore (5% dei casi) localizzato in prossimità dello sbocco della vena cava superiore (VCS), associato a connessione completa o parziale delle vene polmonari di destra con la VCS/atricio destro; il difetto tipo seno venoso inferiore (meno dell'1% dei casi) localizzato in prossimità dello sbocco della vena cava inferiore (VCI);

- difetto tipo seno coronarico (meno dell'1% dei casi) in cui la separazione dall'atrio sinistro può essere parzialmente o completamente assente.

Come già precedentemente affermato, la forma più frequente (75-80% dei casi) è rappresentata dal DIA tipo *ostium secundum*.

Nei casi in cui la diagnosi primaria è il difetto interatriale, si possono rivelare malformazioni associate - quali la connessione anomala delle vene polmonari, la stenosi valvolare polmonare, la stenosi mitralica o il prolasso valvolare mitralico, il difetto del setto interventricolare, il dotto arterioso pervio e la coartazione aortica - in circa il 30 % dei casi. Il DIA tipo *ostium secundum* talvolta può essere associato alla sindrome cuore-mano (per esempio, sindrome di Holt- Oram, deformazioni a carico degli arti superiori).

Dal punto di vista funzionale, il diametro del DIA nonché la *compliance* del ventricolo destro e del letto polmonare (in relazione al ventricolo sinistro) e la differenza di pressione esistente tra atrio destro e atrio sinistro, determinano l'entità e la direzione dello *shunt* interatriale. Un DIA non complicato determina uno *shunt* sinistro-destro come conseguenza dei diversi regimi pressori nei due atri e di una maggiore *compliance* del ventricolo destro rispetto al ventricolo sinistro (uno *shunt* rilevante si verifica generalmente

con difetti di dimensioni ≥ 10 mm) e provoca un sovraccarico di volume del ventricolo destro e di conseguenza iperafflusso polmonare.

È facilmente intuibile, quindi, che qualunque condizione caratterizzata da un aumento della pressione atriale sinistra (ipertensione arteriosa, cardiopatia ischemica, cardiomiopatia, valvulopatia aortica e mitralica) o da una riduzione della *compliance* VS, può causare un incremento dello *shunt* sinistro-destro. Allo stesso tempo una riduzione della *compliance* del ventricolo di destra (stenosi valvolare polmonare o altre patologie del ventricolo destro) o la presenza di una patologia della valvola tricuspidale può comportare una diminuzione dello *shunt* sinistro-destro o eventualmente causare un'inversione dello stesso, con conseguente cianosi.

Clinicamente, i pazienti possono rimanere asintomatici fino all'età adulta, ma nella maggior parte dei casi la sintomatologia si sviluppa dopo la quarta decade di vita². Tali sintomi sono generalmente rappresentati da dispnea da sforzo e/o palpitazioni dovute alla comparsa di tachiaritmie atriali. Ciò è solitamente correlato a un aumento dello *shunt* che si verifica con il passare degli anni. Meno frequentemente i sintomi sono correlati a infezioni polmonari e scompenso cardiaco destro. Occasionalmente i pazienti adulti possono presentare cardiomegalia come riscontro occasionale a una radiografia toracica eseguita di routine o un per soffio cardiaco. Quest'ultimo è più di comune riscontro nelle donne in gravidanza in cui si verifica un amplificazione dei segni clinici che riflettono un aumento del volume plasmatico circolante.

La valutazione diagnostica, nel sospetto di DIA, dovrebbe porsi l'obiettivo di documentare il difetto interatriale, il tipo del difetto e la sua dimensione, determinare gli effetti emodinamici legati all'anomalia congenita (presenza e grado di dilatazione atriale e ventricolare destra, funzione ventricolare destra, importanza dello *shunt*, pressione arteriosa polmonare), determinare l'eventuale presenza di anomalie associate e, infine, stabilire se esiste una storia di aritmie sostenute che necessitano di trattamento alla chiusura del DIA.

È inoltre indispensabile disporre di una dettagliata storia anamnestica e di una minuziosa valutazione

clinica. L'analisi anamnestica si propone di valutare la sintomatologia in atto e pregressa, nonché di ricercare possibili eventi concomitanti e qualsiasi modificazione della terapia medica. I reperti clinici tipici comprendono uno sdoppiamento fisso del secondo tono cardiaco e la presenza di soffio sistolico polmonare.

Dopo l'esame clinico, è indispensabile eseguire un elettrocardiogramma (ECG) e una valutazione mediante emogasanalisi e/o pulsossimetria degli scambi respiratori. Di norma la saturazione arteriosa di ossigeno è normale, a eccezione dei casi avanzati caratterizzati da inversione dello *shunt* o associati ad altri difetti congeniti.

Il *pattern* elettrocardiografico tipico è un blocco di branca destra completo o incompleto, con deviazione assiale destra. Reperti occasionali sono rappresentati dal riscontro di ipertrofia ventricolare destra con eventuale allungamento dell'intervallo PR e incremento del voltaggio o della durata delle onde P larghe, espressione di sovraccarico atriale.

La radiografia del torace, nei paziente con DIA significativo, generalmente mostra cardiomegalia con riduzione dello spazio retrosternale in proiezione laterale, dilatazione atriale destra e accentuazione della trama vascolare polmonare con arterie polmonare prominenti.

Nella valutazione diagnostica e nella quantificazione del difetto interatriale, l'ecocardiografia è comunque l'indagine strumentale di prima scelta. Essa è in grado di fornire informazioni sull'anatomia cardiaca di base, quali l'orientamento e la posizione del cuore, il ritorno venoso, la connessione degli atri e dei ventricoli e l'origine dei grossi vasi. L'ecocardiografia permette di individuare lo *shunt*, di caratterizzarne la sede e la direzione, di stimarne l'entità e di valutare la morfologia delle cavità cardiache, la funzione ventricolare e la funzione delle valvole cardiache³⁻⁵.

La valutazione del sovraccarico di volume ventricolare e del sovraccarico di pressione riveste un ruolo di fondamentale importanza. L'ecocardiografia Doppler inoltre permette di ottenere una serie di dati emodinamici, quali il gradiente ostruttivo e la pressione ventricolare destra/pressione arteriosa polmonare

(PAP) come pure calcoli di flussi ematici.

Il reperto ecocardiografico più importante in caso di DIA è rappresentato da una dilatazione del ventricolo di destra, che può essere l'unico elemento che permette la diagnosi in un paziente adulto con scarse finestre acustiche inadeguate.

Un sospetto importante suggerisce di procedere a una diagnosi più accurata attraverso ETE (ecografia transesofagea) che permette di definire con precisione la sede e le dimensioni del difetto, nonché la connessione delle vene polmonari.

È importante comunque sottolineare che l'ecocardiografia è una metodica operatore-dipendente che richiede competenze altamente specifiche, soprattutto nella diagnosi delle cardiopatie congenite. Oltretutto, l'analisi della funzione e della geometria ventricolare può essere resa complessa dalla geometria e dalle alterazioni del sincronismo regionale, e talvolta i gradienti Doppler possono essere fuorvianti, specie in presenza di ostruzione del tratto di efflusso del ventricolo destro (RVOTO, *right ventricular outflow tract obstruction*), coartazione aortica o in caso di stenosi multiple. Infine il ritorno venoso e i grossi vasi possono essere difficili da visualizzare.

Nei casi in cui l'ecocardiogramma transtoracico o transesofageo non siano in grado di fornire informazioni sufficienti, saranno necessarie ulteriori indagini mediante *imaging* non invasivo. La RMC e l'angio-TC, in particolare, possono essere utili per la valutazione del sovraccarico di volume del ventricolo destro e della connessione venosa polmonare. Grazie alle tecniche di *imaging* non invasivo disponibili, raramente le indagini angiografiche (atriografia, ventricolografia, cavografia, pneumoangiografia) sono oggi necessarie. Il cateterismo cardiaco può essere indispensabile, specie nei pazienti candidati a trattamento percutaneo o chirurgico del DIA, per la determinazione delle resistenti vascolari polmonari e della loro reversibilità, quando si riscontrino elevati valori di PAPs all'ecocardiografia. Il cateterismo cardiaco è comunque l'unica metodica in grado di misurare direttamente le pressioni intracardiache, la portata cardiaca, le resistenze vascolari (polmonari, sistemiche, statiche e dinamiche), la direzione e l'entità dello *shunt*.

Per quanto concerne il trattamento dei DIA invece, la terapia medica è solitamente solo di supporto, mentre la chiusura di difetti tipo *ostium secundum* mediante l'applicazione di un dispositivo occludente è divenuta l'opzione terapeutica di prima scelta particolarmente in presenza di caratteristiche morfologiche favorevoli (diametro "*stretched*" <38 mm e un margine tissutale di almeno 5 mm, fatta eccezione di quello verso l'aorta) e ciò si verifica in circa l'80% dei casi. Attualmente la principale indicazione alla chiusura del DIA è la presenza di *shunt* significativo evidenziabile attraverso un importante sovraccarico di volume del ventricolo di destra, con o senza sintomi associati. In tal contesto, studi recenti di confronto tra il trattamento chirurgico e l'intervento transcateretere hanno riportato analoghe percentuali di successo e mortalità, ma una minore morbilità e una degenza ospedaliera più breve con la procedura trans catetere⁶⁻⁸. L'*outcome* è migliore quando la riparazione viene effettuata in età <25 anni⁹⁻¹⁰. Nei pazienti di età avanzata affetti da DIA dalla morfologia inadeguata per la chiusura mediante dispositivo, il rischio chirurgico individuale correlato alla presenza di comorbilità deve essere attentamente soppesato rispetto ai potenziali vantaggi derivanti dalla chiusura del DIA.

L'ecocardiografia rappresenta uno strumento indispensabile anche nel *follow-up* del paziente sottoposto a chiusura chirurgica o percutanea del DIA¹¹. Le indagini durante il *follow-up* devono comprendere la valutazione dello *shunt* residuo, della funzione e delle dimensioni del ventricolo destro, la stima dell'insufficienza tricuspide e della PAP mediante esame ecocardiografico, nonché la valutazione delle aritmie tramite anamnesi, ECG e, solo quando indicato (non di routine), mediante il monitoraggio Holter.

Bibliografia

1. Hoffman JL, Kaplan S, Liberthson RR. Prevalence of congenital heart disease. *Am Heart J* 2004; 147: 425-39.
2. Rhodes LA, Gustafson RA, Phillips JP, et al. The adult with congenital heart disease. *WV Med J* 2006; 102: 310-3.
3. Warnes CA, Williams RG, Bashore TM, et al. ACC/AHA 2008 Guidelines for the Management of Adults with Congenital Heart Disease: a report

- of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on Practice Guidelines (writing committee to develop guidelines on the management of adults with congenital heart disease). *Circulation* 2008; 118: e714.
4. Silversides CK, Dore A, Poirier N, et al. Canadian Cardiovascular Society 2009 Consensus Conference on the management of adults with congenital heart disease: shunt lesions. *Can J Cardiol* 2010; 26: e70.
 5. Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NM, et al. ESC Guidelines for the management of grown up congenital heart disease (new version 2010). *Eur Heart J* 2010; 31: 2915.
 6. Butera G, Carminati M, Chessa M, et al. Percutaneous versus surgical closure of secundum atrial septal defect: comparison of early results and complications. *Am Heart J* 2006; 151: 228-34.
 7. Fischer G, Stieh J, Uebing A, et al. Experience with trans-catheter closure of secundum atrial septal defects using the Amplatzer septal occluder: a single centre study in 236 consecutive patients. *Heart* 2003; 89: 199-204.
 8. Amin Z, Hijazi ZM, Bass JL, et al. Erosion of Amplatzer septal occluder device after closure of secundum atrial septal defects: review of registry of complications and recommendations to minimize future risk. *Catheter Cardiovasc Interv* 2004; 63: 496-502.
 9. Murphy JG, Gersh BJ, McGoon MD, et al. Long-term outcome after surgical repair of isolated atrial septal defect. Follow-up at 27 to 32 years. *N Engl J Med* 1990; 323: 1645-50.
 10. Roos-Hesselink JW, Meijboom FJ, Spitaels SE, et al. Excellent survival and low incidence of arrhythmias, stroke and heart failure long-term after surgical ASD closure at young age. A prospective follow-up study of 21-33 years. *Eur Heart J* 2003; 24: 190-7.
 11. Aboulhosen JA, Child JS. *Transesophageal Echocardiography in adults with congenital heart disease*. London: Springer-Verlag, 2014.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Sergio del Giudice
Via Stradella 35/a
29121 Piacenza
sergio.delgiudice@ao.lodi.it



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

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



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



Ordini telefonici al numero
02.70.21.12.74

(segreteria telefonica attiva durante la chiusura degli uffici)



per telefax 24 ore su 24
02.70.21.12.83



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



E-mail
eeinfo@eenet.it



On line
www.ediermes.it

Abbonamento annuale

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

DAL CATALOGO

- ☐ Cacciatore, Miceli - Infermiere e scompenso cardiaco - € 28,50
- ☐ Cirrincione - Appropriata in cardiologia: percorsi pratici - € 38,00
- ☐ D'Cruz - Atlante di anatomia ecocardiografica - € 123,95
- ☐ Gaita, Oreto - La sindrome di Wolff-Parkinson-White - € 23,24
- ☐ Galati, Vigorito - Riabilitazione cardiologica - € 40,00
- ☐ Garcia, Holtz - ECG. L'arte dell'interpretazione - € 24,00
- ☐ Giammaria - Dizionario degli algoritmi dei pacemaker
 Manuale per infermieri e tecnici di cardiologia - € 38,00

- ☐ Lenzi et al. - Fibrillazione atriale - Scelte, strategie e trattamenti.
 Dalle domande più frequenti alle risposte più attuali - € 15,00
- ☐ Locati, Stramba-Badiale - Test diagnostici in cardiologia - Come, quando, per chi - € 80,00
- ☐ Oreto - I disordini del ritmo cardiaco - € 145,00
- ☐ Oreto - L'elettrocardiogramma: un mosaico a 12 tessere - € 148,00
- ☐ Santini, Ricci - Diagnosi e terapia elettrica delle aritmie cardiache - Manuale
 per infermieri e tecnici di cardiologia - € 38,00
- ☐ Santini, Ricci - Manuale di elettrofisiologia ed elettrostimolazione cardiaca -
 Per infermieri e tecnici di cardiologia - € 38,00
- ☐ Stein - Le aritmie - Manuale di autoapprendimento - € 29,50
- ☐ Topol - Cardiologia interventistica - € 123,95
- ☐ Tozzi - Manuale di accreditamento professionale all'eccellenza delle strutture
 cardiologiche - € 22,72
- ☐ Vergara - Il seno coronarico ed i suoi rami tributari - Da collettori venosi
 a nuova frontiera in cardiologia - € 30,98

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

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

- ☐ *Contrassegno

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

Nome o ragione sociale _____

C/o (ragione sociale o persona interessata) _____

Indirizzo (via e n.) _____

Città + Provincia _____

C.A.P. _____ Pref. + Telefono _____

e-mail _____

Data di nascita _____ gg _____ mm _____ aa _____ Firma _____

QUALIFICA

- ☐ Medico, specialità _____
- ☐ Studente in _____
- ☐ Altro (specificare) _____

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

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

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

