

Cardiologia Ambulatoriale

VOL. 22 N. 4 DICEMBRE 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 (Cambridge, UK)
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 - Milano

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. 4 DICEMBRE 2014

LA RIVISTA DELLE

ASSOCIAZIONI
REGIONALI
CARDIOLOGI
AMBULATORIALI

EDITORIALE

- 227 LA SANITÀ NON PUÒ ESSERE AZIENDALIZZATA
B. Di Lascio

ARTICOLI ORIGINALI

- 229 IL TRATTAMENTO CON IVABRADINA DELLA
TACHICARDIA SINUSALE PERSISTENTE IN PAZIENTI
PSICHIATRICI INTOLLERANTI AI BETA-BLOCCANTI
*F. Cosmi, D. Cosmi, B. Tarquini,
C. Zuchi, M.G. Pinzagli*
- 235 VALORE PREDITTIVO
DEL CIRCUMFERENTIAL WALL STRESS CAROTIDEO
NELLA SINDROME METABOLICA
*A. Valvano, G. Bosso, V. Apuzzi, C. Mancino, F. Riccone,
F. Guarnaccia, B. Fimiani, U. Oliviero*

RASSEGNE

- 241 LA CARDIOPATIA ISCHEMICA CRONICA:
IL CONTROLLO OTTIMALE DELL'ASSETTO LIPIDICO
G.B. Vigna, O. Ghirardello
- 250 ACIDI GRASSI TRANS E RISCHIO CARDIOVASCOLARE
A. Ferrero, T. Marchese
- 254 RIABILITAZIONE CARDIOLOGICA E HOME CARE:
LE NUOVE SFIDE NEL MANAGEMENT
DELLO SCOMPENSO CARDIACO CRONICO
V.M. Parato
- 260 LA GESTIONE DEL RISCHIO CARDIOVASCOLARE
NEL PAZIENTE ONCOLOGICO
G. Locci
- 273 LA NON-COMPATTAZIONE
DEL VENTRICOLO SINISTRO: UN UPDATE
*E. Sciatti, I. Bonadei, E. Vizzardi, B. Piovaneli,
T. Bordonali, R. Raddino, M. Metra*

NUTRIGENOMICA

- 280 LA NUTRIGENOMICA DALLA TEORIA ALLA PRATICA
CLINICA: ACIDI GRASSI POLINSATURI OMEGA-3
NEL RISCHIO CARDIO-METABOLICO
R. Salvia, S. D'Amore, M. Vacca

CASISTICA CLINICA

- 287 LA MALATTIA DEL TRONCO COMUNE:
UN CASO DI TEST NON INVASIVI NEGATIVI
IN UN SOGGETTO A ELEVATO RISCHIO OCCUPAZIONALE
C. Rizzo, D. Vestito, U. Rizzo, M. Iacoviello

ELETTROCARDIOGRAFIA

- 292 PACEMAKER VDD CON MORFOLOGIA ALTERNANTE
O CICLICA DEI COMPLESSI STIMOLATI:
QUAL È IL MECCANISMO?
V. Carbone, M. Scimone

ECOCARDIOGRAFIA

- 299 RUOLO DELL'ECOCARDIOGRAFIA NEL FOLLOW-UP
DEI PAZIENTI PORTATORI DI PROTESI VALVOLARE
AORTICA: 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.

La sanità non può essere aziendalizzata

Bruno Di Lascio

*Presidente dell'Ordine dei Medici chirurghi e degli Odontoiatri
della Provincia di Ferrara*

È con grande riconoscenza e soddisfazione che accolgo l'opportunità di essere ospitato su questa pregevole rivista.

Tanto più perché l'invito fa seguito a un mio intervento in occasione del convegno tenutosi a Ferrara lo scorso marzo *"Novità farmacologiche in cardiologia"*, per cui di nuovo ringrazio gli organizzatori.

Il che conferma che il confronto è uno strumento irrinunciabile per fare circolare idee e creare una coscienza, che in campo medico è imprescindibile. Perché se è vero che il ragionamento deve valere per tutte le discipline, è altrettanto vero che qui, per le prerogative stesse della professione, ha un valore aggiunto perché riguarda il rapporto tra individuo e individuo prima ancora che tra medico e paziente. Una relazione che, per definizione, non può essere orizzontale, ma è verticale nella misura in cui c'è la manifestazione di un bisogno che deve trovare una risposta. La reciprocità sta solo ed esclusivamente nella fiducia che deve intercorrere tra le parti. L'argomento in questione, ossia la cardiologia ambulatoriale, si inserisce perfettamente nell'attuale contesto di difficoltà professionale-assistenziale. Soffre delle ristrettezze in cui vive la sanità italiana, tra carenze di risorse e di personale e conseguenti vulnerabilità organizzative; tra volontà di fare credere che la qualità delle prestazioni rimane invariata a fronte del continuo suddetto depauperamento complessivo. La sanità è stata aziendalizzata, la salute medicalizzata. Di qui non possiamo prescindere.

Ora, nel merito del tema, tre sono gli aspetti su cui a mio avviso va aperto un ragionamento: le patologie cardiovascolari sono in aumento, il che è legato anche all'invecchiamento progressivo della popolazione; l'esigenza di fare quadrare i conti delle strutture sanitarie impone tempi "standard" di visite, che non possono essere rispettati, considerando che ogni caso è a sé, e richiede spesso la richiesta suppletiva di indagini; per le terapie si impone l'utilizzo di farmaci (per esempio, antipertensivi) ad alto costo (stabilito dal Ministero), con il paradosso di imbattersi nelle disposizioni dei direttori d'azienda la cui politica è premiante per chi ne prescrive di meno. Questo nel tentativo ufficiale di debellare l'uso inopportuno delle medicine con salvaguardia del sistema sanitario nazionale. Ora, come si conciliano questi tre aspetti? Che partono tutti dalla necessità di un risparmio, prima ancora che dal dovere di erogare un diritto costituzionalmente garantito, come quello alla cura?

Questa situazione crea deficit di sicurezza, sia nei pazienti sia nei professionisti. I primi perché percepiscono di essere trattati con una sorta di approssimazione, data dal fatto che i tempi contingentati delle visite non consentono loro neppure di esprimersi appieno. I secondi perché sono costretti a lavorare con una "fretta" che non si confà al dovere di "ascoltare" il paziente.

Perché il vero potere di un medico, ricordiamolo, sta nella capacità di ascolto. Senza considerare il rischio di sbaglio, che certamente è maggiore se non si opera in

condizioni di serenità. E qui si apre l'altra parentesi, dolorosa, delle denunce. Siamo all'assurdo in cui si chiede ai professionisti di migliorare la qualità della vita degli assistiti e nel contempo si impone loro di farlo con tempi e costi ridotti. E questo mentre l'età media avanza e le patologie croniche sono destinate ad aumentare. Una sanità lungimirante dovrebbe tenerne conto.

Prima ci hanno detto di medicalizzare la vita, oggi ci ricordano che la qualità della vita ha dei costi.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Bruno Di Lascio

Presidenza

Ordine dei Medici chirurgi e degli Odontoiatri
della Provincia di Ferrara

Piazza Saccati 11 44121 Ferrara

Tel.: 0532/202247

Fax: 247134

E-mail: info@ordinemedicife.it

Il trattamento con ivabradina della tachicardia sinusale persistente in pazienti psichiatrici intolleranti ai beta-bloccanti

Treatment with ivabradine in psychiatric patients with persistent sinus tachycardia intolerant to betablockers

Franco Cosmi¹, Deborah Cosmi¹, Barbara Tarquini¹,
Cinzia Zuchi¹, Maria Gabriella Pinzagli²

¹ Cardiologia Valdichiana, Cortona (AR)

² Cardiologia Specialistica Ambulatoriale USL 1 Umbria

Abstract

Razionale - Il trattamento della tachicardia sinusale persistente nei pazienti con patologie psichiatriche e affetti da ansia di grado moderato-severo è spesso difficile per la comparsa di effetti collaterali invalidanti. I farmaci più utilizzati, i beta-bloccanti, possono causare intensa astenia, ipotensione, disturbi del sonno, peggioramento della depressione. L'ivabradina, un inibitore selettivo dei canali I_f del nodo seno-atriale, efficace nel trattamento della cardiopatia ischemica, dello scompenso cardiaco e della tachicardia sinusale inappropriata, riduce la frequenza cardiaca senza provocare eccessivi effetti collaterali. In questo studio è stata valutata l'efficacia di tale farmaco nel ridurre il cardiopalmo e l'ansia in pazienti psichiatrici con tachicardia sinusale persistente e intolleranza ai beta-bloccanti.

Materiali e metodi - Sono stati studiati 14 pazienti affetti da ansia di grado moderato-severo secondo la scala di Hamilton con almeno una crisi di panico nei sei mesi precedenti che avesse richiesto l'accesso al pronto soccorso. I pazienti presentavano sensazione di cardiopalmo e il riscontro all'elettrocardiogramma di tachicardia sinusale persistente (frequenza cardiaca >100 b/min) in almeno tre occasioni diverse nell'arco di due settimane. Tutti i pazienti sono stati trattati inizialmente con beta-bloccanti. Otto di essi hanno presentato intolleranza invalidante a questi farmaci. Questi soggetti (quattro con disturbo di ansia generalizzato, uno con sindrome bipolare, due con sindrome depressiva, uno con schizofrenia) sono stati trattati con ivabradina alla dose massima di 7,5 mg due volte al giorno per sei mesi. È stata valutata la riduzione del cardiopalmo, dell'ansia, dello stato di benessere generale, degli accessi al pronto soccorso e della necessità di farmaci psichiatrici.

Risultati - Il trattamento con ivabradina ha portato a una riduzione della frequenza cardiaca media a riposo del 22%. Tutti i pazienti hanno presentato la scomparsa (sei pazienti) o la netta riduzione (due pazienti) della sensazione di cardiopalmo. È migliorato in modo significativo lo stato di benessere generale (da un punteggio medio di 5 a uno di 8) e si sono ridotti gli accessi al pronto soccorso (da una media di 1,5 nei precedenti sei mesi a 0,2 nei successivi sei mesi). Il miglioramento della sensazione di cardiopalmo ha portato a una riduzione dello stato di ansia e conseguentemente alla diminuzione della necessità di ansiolitici e altri farmaci psichiatrici. Non abbiamo riscontrato effetti collaterali di rilievo clinico.

Conclusioni - In conclusione l'ivabradina riduce significativamente la frequenza cardiaca in pazienti psichiatrici con tachicardia sinusale persistente e ansia moderata-grave, intolleranti ai beta-bloccanti. Il miglioramento del cardiopalmo non accompagnato da rilevanti effetti collaterali comporta una riduzione dell'ansia, un miglioramento della sensazione di benessere generale, una limitazione degli accessi al pronto soccorso, una riduzione del numero di farmaci psichiatrici assunti.

Parole chiave: ivabradina, beta-bloccanti, ansia

Background - Treatment of persistent sinus tachycardia in patients with psychiatric disorders is often difficult owing to the onset of disabling side effects. The most used drugs, beta-blockers, may cause fatigue, hypotension, insomnia, worsening of depression. Ivabradine is a selective inhibitor of the I_f channels in sinoatrial node that is effective in the treatment of ischemic heart disease, heart failure and inappropriate sinus tachycardia. It reduces heart rate without relevant side effects. In this paper we evaluated the efficacy of ivabradine in reducing palpitations and anxiety in psychiatric patients with persistent sinus tachycardia and intolerance to beta-blockers.

Methods - We studied fourteen patients with moderate to severe anxiety on the Hamilton scale, with at least one panic attack in the last six months requiring access to the Emergency Room. These patients presented with palpitations and their electro-

cardiogram (ECG) showed persistent sinus tachycardia at least three times over a period of two weeks. All the patients initially received beta-blockers. Eight of them (4 with generalized anxiety disorder, 1 with bipolar syndrome, 2 with depression, 1 with schizophrenia) showed disabling intolerance to these drugs, and were treated with ivabradine at the maximum dose of 7.5 mg twice daily for six months. During this period we evaluated the reduction of palpitations, anxiety, admissions to the Emergency Rooms, need of psychiatric drugs, and the improved feeling of wellbeing.

Results - Treatment with ivabradine reduced the average resting heart rate of 22%. All patients reported disappearance (6 patients) or marked reduction (2 patients) of palpitations. The feeling of wellbeing was significantly improved (from a medium score of 5 to 8) and the accesses to Emergency Room were reduced (from an average of 1,5 in the previous 6 months to 0,2 in the next 6 months). The improvement of palpitations reduced anxiety and consequently reduced the need of anxiolytics and other psychiatric drugs. We found no clinically relevant side effect.

Conclusions - In conclusion, ivabradine significantly reduces heart rate in psychiatric patients with persistent sinus tachycardia and moderate to severe grade of anxiety, who are intolerant to beta-blockers. The reduction of palpitations, not associated with relevant side effects, decreases anxiety and access to the Emergency Department, improves the feeling of wellbeing and limits the amount of psychiatric drugs taken.

Key words: ivabradine, beta-blockers, anxiety

INTRODUZIONE

Dal 6 al 16% dei pazienti che vengono visitati in un ambulatorio cardiologico generalista o in uno studio di medicina generale riferisce cardiopalmo¹⁻². In circa un terzo dei casi la sintomatologia è legata alla presenza di tachicardia sinusale, talvolta episodica, talaltra persistente³. Il quadro clinico è correlato allo stato di ansia di vario grado e, quando utilizzati, anche agli effetti collaterali dei farmaci psicotropi. Spesso è sovrapponibile a quello della tachicardia sinusale inappropriata. Quest'ultima è caratterizzata da una frequenza cardiaca elevata non proporzionata alla domanda fisiologica e non secondaria ad altre patologie responsabili di incremento del cronotropismo cardiaco⁴. Nella tachicardia sinusale inappropriata la frequenza cardiaca a riposo, in posizione supina, è superiore a 90-100 battiti/minuto in assenza di un contesto clinico che lo giustifichi. La media della frequenza nelle 24 ore è >90 b/min. Nel caso di episodi parossistici va esclusa una tachiaritmia non originante dal nodo del seno; l'elettrocardiogramma va valutato attentamente, con particolare attenzione alla morfologia dell'onda P che deve essere sempre uguale a quella rilevata in corso di ritmo sinusale normale⁵.

L'ansia rappresenta un criterio di esclusione per la diagnosi di tachicardia sinusale inappropriata, ma in soggetti ansiosi è frequente rilevare un quadro clinico con caratteristiche analoghe, altrettanto invalidante e spesso non risolvibile con il solo trattamento della patologia psichiatrica⁶.

La tachicardia sinusale persistente in pazienti psichiatrici può accompagnarsi a sintomi molto disabilitanti (il cardiopalmo può essere associato a sensazione di capogiro, difficoltà di concentrazione, sensazione di svenimento e dispnea) e a frequenti accessi al Pronto Soccorso soprattutto per attacchi di panico⁷⁻⁸. Inoltre una minima attività fisica può aumentare la frequenza cardiaca in modo sostanziale. Tra i meccanismi che controllano il nodo del seno, l'attività neuroendocrina risulta alterata nei pazienti psichiatrici e potrebbe influire in misura rilevante sul ritmo cardiaco. La causa della frequenza cardiaca elevata è da attribuire comunque soprattutto a un'iperattività adrenergica³. Molto spesso questi pazienti sono sintomatici e possono non rispondere anche a dosi elevate di beta-bloccanti, causa a loro volta di effetti collaterali non tollerabili. Infatti, i farmaci beta-bloccanti producono molti effetti collaterali dovuti alla loro penetrazione nel sistema nervoso centrale, come insonnia e depressione, particolarmente invalidanti in questa categoria di pazienti. Inoltre, molti farmaci usati per lenire i disturbi psichici possono aumentare a loro volta la frequenza cardiaca, innescando un circolo vizioso in quanto il cardiopalmo accentua anche la sensazione di ansia⁵.

L'ivabradina è un farmaco inibitore dei canali I_f che agisce selettivamente sul nodo del seno, senza influenzare l'inotropismo cardiaco e la pressione arteriosa come avviene invece con i beta-bloccanti e i calcioantagonisti. L'ivabradina è efficace oltre che nel trattamento dello scompenso cardiaco e della cardiopatia ischemica anche nel trattamento della

tachicardia sinusale inappropriata^{6,9-10}. Nel nostro studio abbiamo valutato gli effetti dell'ivabradina in pazienti con tachicardia sinusale persistente associata a disturbi psichiatrici ed elevato grado di ansia, trattati farmacologicamente con farmaci psicotropi.

METODI

Sono stati indagati 14 pazienti (dieci femmine e quattro maschi di età media 45 ± 8 anni) affetti da tachicardia sinusale persistente e disturbi psichiatrici di vario tipo (nove disturbo di ansia generalizzato, due sindrome bipolare, due sindrome depressiva, uno schizofrenia). Sono stati arruolati nello studio solo pazienti con grado di ansia moderato-severo secondo la scala di Hamilton¹¹. La diagnosi di tachicardia sinusale persistente è stata posta dopo aver riscontrato in tre occasioni diverse una frequenza cardiaca >100 b/min e a un monitoraggio ambulatoriale ECG di 24 ore una frequenza diurna >100 b/min e una media nelle 24 h >90 b/min.

Sono stati esclusi i pazienti con tachicardia sinusale inappropriata (stessi criteri di frequenza cardiaca, ma assenza di ansia moderata-grave) e quelli con altre cause secondarie di tachicardia sinusale (tabella 1). Sono stati esclusi inoltre tutti i pazienti che avevano altre aritmie concomitanti, a eccezione delle extrasistoli sopraventricolari o ventricolari sporadiche. Altro criterio di esclusione era un'anamnesi positiva per aritmie sostenute documentate. A ogni paziente è stato somministrato, oltre al test di Hamilton, un questionario di "stato di salute generale"¹². Tutti i pazienti erano in trattamento con farmaci psichiatrici. Tutti i pazienti inizialmente sono stati trattati con farmaci beta-bloccanti (atenololo e bisoprololo) che sono stati tollerati però solo da sei pazienti. Gli altri otto pazienti (sei femmine e due maschi, età media 42 ± 6 anni; quattro con disturbo di ansia generalizzato, uno con sindrome bipolare, due con sindrome depressiva, uno con schizofrenia) hanno presentato effetti collaterali (prevalentemente ipotensione, fatica eccessiva, dispnea, peggioramento della depressione, disturbi del sonno), che hanno reso necessaria la sospensione dei

Tabella 1 - Cause da escludere nella diagnosi di tachicardia sinusale persistente secondaria ad ansia moderata-grave della scala di Hamilton

• Tachicardia sinusale inappropriata e ansia lieve	• Esercizio
• Alcol	• Dolore
• Caffaina	• Febbre
• Fumo	• Embolia polmonare
• Cocaina	• Pericardite
• Farmaci adrenergici	• Infarto del miocardio
• Farmaci anticolinergici	• Pneumotorace
• Sospensione beta-bloccanti	• Insufficienza mitralica e aortica
• Anemia	• Sepsì
• Disidratazione	• Iperitiroidismo
	• Ipoglicemia

beta-bloccanti. Questi pazienti sono stati quindi considerati per il trattamento con ivabradina. Trattandosi di una terapia *off-label*, tutti i pazienti hanno prestato il proprio consenso informato per l'adesione allo studio. Il trattamento con ivabradina è stato iniziato con dosi di $2,5$ mg $\times 2$ al dì e aumentato ogni una-due settimane fino al raggiungimento di una dose *target* di $7,5$ mg $\times 2$ al dì. Tutti i pazienti hanno raggiunto la dose *target*.

I pazienti sono stati quindi valutati ogni mese per sei mesi. Alle visite di *follow-up* è stata registrata la frequenza cardiaca, la variazione dell'intervallo QTc dell'elettrocardiogramma, la pressione arteriosa, i sintomi presentati, la scala di benessere e la terapia psichiatrica assunta.

L'analisi statistica è stata eseguita mediante il test di Student. Sono stati considerati significativi valori di $p < 0,05$.

RISULTATI

Nella tabella 2 sono riportati i dati basali e dopo sei mesi di trattamento con ivabradina. È possibile evidenziare un netto miglioramento della sintomatologia clinica complessiva e soprattutto del cardiopalmo. Nella tabella 3 sono riportate le variazioni della frequenza cardiaca (FC) che si è ridotta considerevolmente in tutti i pazienti (-23 ± 10 b/min a riposo, -19 ± 8 b/min nella media 24 ore). In particolare in tutti i pazienti è stata riscontrata una marcata riduzione (due soggetti) o la

Tabella 2 - Numero di pazienti con tachicardia sinusale persistente, sintomatologia cardiovascolare e ansia moderata-severa secondo la scala di Hamilton, al tempo basale e dopo sei mesi di trattamento con ivabradina

Sintomo	Basale	Sei mesi
Cardiopalmò	8	2
Dolore toracico	4	1
Dispnea	5	1
Fatica	6	3
Presincope/sincope	3	1
Ansia moderata-severa	8	4

scomparsa completa (sei soggetti) della sensazione di cardiopalmò. Inoltre, nei soggetti con crisi di panico, queste si sono ridotte e la sensazione di cardiopalmò da persistente è diventata parossistica e maggiormente tollerata. Solo un paziente ha riportato la comparsa di fosfeni non invalidanti, peraltro regrediti nel corso delle prime due settimane di trattamento, senza necessità di sospensione del farmaco. La riduzione o la scomparsa della sensazione di cardiopalmò ha

Tabella 3 - Valori della frequenza cardiaca, accessi al Pronto Soccorso e stato di benessere generale all'arruolamento e dopo 6 mesi di trattamento con ivabradina

Parametro	Basale (media±DS)	Sei mesi (media±DS)	Valore p
FC clinostatismo	105 ± 11	82 ± 9	0,0001
FC ortostatismo	126 ± 12	91 ± 10	0,0001
FC media Holter giorno	124 ± 12	90 ± 11	0,0001
FC media Holter notte	87 ± 10	71 ± 10	0,001
FC media 24 ore	97 ± 9	78 ± 8	0,001
Accessi Pronto Soccorso	1,5 ± 0,3	0,2 ± 0,2	0,01
Stato benessere generale	5 ± 2	8 ± 1	0,01

FC, Frequenza cardiaca

Tabella 4 - Numero di pazienti in trattamento con farmaci psicotropi al tempo basale e dopo 6 mesi di trattamento con ivabradina

Farmaco	Basale	Sei mesi
Alprazolam	4	3
Lorazepam	4	2
Paroxetina	5	3
Venlafaxina	3	2
Carbonato di litio	1	1
Olanzapina	1	1

ridotto anche lo stato d'ansia associato e nel 70% dei pazienti è stato possibile ridurre la dose dei farmaci psichiatrici. È migliorato significativamente lo stato di benessere generale (da uno *score* medio di 5 a uno di 8). Non sono state riscontrate aritmie né disturbi della conduzione. In nessun paziente si è verificato un allungamento del QTc. Solo in un paziente è perdurata la sintomatologia lipotimica.

Il miglioramento del cardiopalmò e del quadro clinico generale ha comportato una limitazione degli accessi al Pronto Soccorso soprattutto per crisi di panico (da 1,5 nei precedenti sei mesi a 0,2 nei sei mesi di trattamento). La riduzione del cardiopalmò ha comportato una diminuzione dell'ansia e degli altri sintomi psichiatrici con conseguente riduzione della necessità di assumere farmaci psicotropi (tabella 4).

DISCUSSIONE

La prevalenza della sindrome ansiosa di qualsiasi grado e del disturbo da attacchi di panico nei pazienti con cardiopalmò, varia dal 15 al 31%, nelle casistiche pubblicate in letteratura. Generalmente si tratta di un grado lieve di ansia e questi pazienti rispondono molto bene alla terapia con beta-bloccanti associata a quella ansiolitica¹³⁻¹⁴.

Il trattamento della tachicardia sinusale persistente

nei pazienti con patologie psichiatriche associate ad ansia di grado elevato può comportare, invece, difficoltà in quanto i farmaci utilizzabili per questo scopo spesso causano effetti collaterali che incidono sulla qualità di vita di pazienti già molto sintomatici a causa della patologia psichiatrica di base. Infatti, i beta-bloccanti sono molto utili nel ridurre la sensazione di cardiopalmo, ma possono accentuare la sensazione di fatica, la dispnea e l'ipotensione^{5,15}.

Nel gruppo dei pazienti da noi studiato con grado di ansia da moderato a severo, circa il 60% non ha tollerato i beta-bloccanti per la comparsa di estrema astenia, cefalea, accentuazione della dispnea e disturbi del sonno. Questi effetti collaterali sono comparsi durante trattamento con beta-bloccanti sia beta1-selettivi sia non selettivi.

L'ivabradina è un inibitore dei canali I_f del nodo seno-atriale, in grado di ridurre la frequenza cardiaca nei soggetti in ritmo sinusale, senza influenzare la contrattilità cardiaca e la pressione arteriosa. Nello studio BEAUTIFUL l'ivabradina ha ridotto la necessità di rivascolarizzazione miocardica nei pazienti con cardiopatia ischemica cronica⁹. Nello studio SHIFT, condotto su pazienti con scompenso cardiaco, l'ivabradina ha ridotto l'*end-point* composito costituito da mortalità cardiovascolare e ospedalizzazione per scompenso¹⁰. Una caratteristica importante di questo farmaco è la bassa incidenza di effetti collaterali, per la sua azione selettiva sul nodo del seno, che si traduce nel miglioramento della qualità di vita¹⁶.

I pazienti che maggiormente si giovano del trattamento, sia nella cardiopatia ischemica sia nello scompenso cardiaco, sono quelli con frequenza più elevata (>70 b/min)¹⁷.

Anche nel nostro studio l'ivabradina si è dimostrata altamente efficace, riducendo la frequenza cardiaca a riposo del 22% e quella media nelle 24 ore del 20%. Nei nostri otto pazienti con patologia psichiatrica, tachicardia sinusale persistente e intolleranza ai beta-bloccanti, il trattamento con ivabradina durante i sei mesi di osservazione ha portato a un netto miglioramento della sintomatologia legata all'aumento della frequenza cardiaca e, secondariamente, a un miglioramento della sintomatologia psichiatrica. In particolare,

la riduzione dell'ansia legata al cardiopalmo e agli altri sintomi cardiovascolari ha portato a un miglioramento complessivo della qualità di vita. Non da ultimo, è stata osservata una riduzione degli accessi al Pronto Soccorso dovuti alla sintomatologia cardiovascolare. Quindi, l'ivabradina ha la potenzialità di limitare la necessità di visite al Dipartimento Emergenza-Urgenza di tali pazienti con conseguente riduzione della spesa sanitaria e dei disagi collegati all'affollamento del Pronto Soccorso.

Un dato interessante che emerge dal nostro studio è la riduzione del grado di ansia che deriva dall'efficace controllo della frequenza cardiaca, configurando la possibilità che il disturbo d'ansia, comunemente considerato causa della tachicardia sinusale persistente, sia in parte anche la conseguenza della condizione stessa di tachicardia sintomatica. Questo, se confermato in studi di più ampie dimensioni e con gruppo placebo controllato, suggerirebbe la necessità di riconsiderare l'ansia come criterio di esclusione di tachicardia sinusale inappropriata, in quanto il confine tra le due condizioni risulterebbe ancora più sottile.

Talvolta i farmaci utilizzati in psichiatria aumentano la frequenza cardiaca e questo può portare a un circolo vizioso ansia-cardiopalmopeggioramento dell'ansia, anche se vengono migliorati gli altri sintomi psichiatrici¹⁸. La riduzione della frequenza cardiaca con ivabradina permette il controllo del cardiopalmo senza eccessivi effetti collaterali e questo impedisce un sovratrattamento secondario della patologia psichiatrica, limitando tale circolo vizioso.

Un vantaggio ulteriore dell'ivabradina rispetto ai beta-bloccanti è la sua assenza di effetti psicotropi, che in questa categoria di pazienti sono più che mai indesiderati. Questa caratteristica potrebbe favorire ulteriormente il miglioramento dello stato di salute generale, riducendo la frequenza cardiaca e i sintomi a essa correlati senza condizionare in senso peggiorativo la patologia psichiatrica¹⁹.

La casistica da noi studiata è modesta, anche se si è trattato di uno studio osservazionale longitudinale. Quindi sono necessari ulteriori studi controllati, in gruppi più numerosi di pazienti, per un'eventuale conferma dei nostri dati.

CONCLUSIONI

In pazienti psichiatrici intolleranti ai beta-bloccanti, l'ivabradina rappresenta un'ottima soluzione per il trattamento del cardiopalmo, della tachicardia sinusale persistente e degli altri sintomi legati a questa patologia (dispnea, affaticabilità, dolore toracico, lipotimia). Il miglioramento di questi sintomi attenua collateralmente anche i sintomi psichiatrici (soprattutto l'ansia) e complessivamente migliora la qualità di vita di questi pazienti riducendo anche gli accessi al Pronto Soccorso. Il numero di pazienti trattato nel nostro studio, in assenza di una popolazione di controllo, è limitato per arrivare a conclusioni definitive. Tuttavia, è possibile ipotizzare che l'ivabradina, migliorando la sintomatologia legata alla tachicardia sinusale in assenza di effetti collaterali, sia in grado di diminuire lo stato di ansia e di migliorare lo stato di benessere generale e la qualità di vita, consentendo una riduzione della dose complessiva di farmaci psichiatrici assunta dai pazienti.

Bibliografia

1. Cosmi F, Cosmi D, Pinzagli MG. Il dolore toracico nell'ambulatorio cardiologico. *Cardiologia ambulatoriale* 2010; 2: 81-7.
2. Knudson MP. The natural history of palpitations in a family practice. *J Fam Pract* 1987; 24: 237-60.
3. Abbott AV. Diagnostic approach to palpitations. *Am Fam Physician* 2005; 71: 743-50.
4. Raviele A, Giada F, Bergfeldt L. Management of patients with palpitations: a position paper from the European Heart Rhythm Association. *Europace* 2011; 13: 920-34.
5. Olshansky B, Sullivan RM. Inappropriate sinus tachicardia. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 793-801.
6. Cappato R, Castelvecchio S, Ricci C, et al. Clinical efficacy of ivabradine in patients with inappropriate sinus tachicardia. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60(15): 1323-9.

7. Pedrinazzi C, Durin O, Bonara D, et al. Il cardiopalmo: epidemiologia, classificazione e prognosi. *G Ital Cardiol* 2010; 11 (10 Suppl 1): 5s-8s.
8. Waine JK. Panic disorder. *N Engl J Med* 2006; 354: 2360-7.
9. Fox K, Ford I, Steg PG, et al. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 807-16.
10. Swedberg K, Komajda M, Bohom M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010; 376: 875-85.
11. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychology* 1959; 32: 50-55.
12. EuroQol Group. A new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy* 1990; 16: 199-208.
13. Barsky AJ, Cleary PD, Coeytaux RR, Ruskin JN. Psychiatric disorders in medical outpatients complaining of palpitations. *J Gen Intern Med* 1994; 9: 306-13.
14. Barsky AJ, Cleary PD, Sarnie MK, Ruskin JN. Panic disorder, palpitations, and awareness of cardiac activity. *J Nerv Ment Dis* 1994; 182: 63-71.
15. Frishman WH, Sonnenblick EH. Beta-adrenergic blocking drugs. In: Schlant RC, Alexander RW (eds). *The Heart, arteries and veins*. 8th edition. New York (NY): McGraw-Hill, 1994; 1271-90.
16. Ekman I, Chassany O, Komajda M, et al. Heart rate reduction with ivabradine and health related quality of life in patients with chronic heart failure: results from the SHIFT study. *Eur Heart J* 2011; 32: 2395-404.
17. Fox K, Komajda M, Ford I, et al. Effect of ivabradine in patients with left-ventricular systolic dysfunction: a pooled analysis of individual patient data from the BEAUTIFUL and SHIFT trials. *Eur Heart J* 2013; 34: 2263-70.
18. American Psychiatric Association. DSM-IV-TR. Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali - Text Revision, IV edizione. Milano: Masson, 2001.
19. Ptaszynski P, Kaczmarek K, Ruta J, et al. Metoprolol succinate vs. ivabradine in the treatment of inappropriate sinus tachicardia in patients unresponsive to previous pharmacological therapy. *Europace* 2013; 15: 116-21.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Franco Cosmi
Strada Santa Lucia 72
06125 Perugia
E-mail: francocosmi@virgilio.it
Cell.: 3398506862
Fax: 0575 639650

Valore predittivo del Circumferential Wall Stress carotideo nella sindrome metabolica

*Predictive value of Carotid Circumferential Wall Stress
in patients with metabolic syndrome*

Antonio Valvano¹, Giorgio Bosso¹, Valentina Apuzzi¹, Chiara Mancino¹,
Filippo Riccone¹, Franco Guarnaccia², Biagio Fimiani², Ugo Oliviero²

¹ Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Università degli Studi "Federico II", Napoli

² A.R.C.A (Associazioni Regionali Cardiologi Ambulatoriali) Campania

Abstract

Background - La malattia aterosclerotica rappresenta il principale fattore eziopatogenetico della cardiopatia ischemica e della vasculopatia cerebrale, in rapporto anche alla particolare localizzazione delle lesioni aterosclerotiche che si sviluppano preferibilmente in tali distretti anche per l'interazione con fattori locali predisponenti. Scopo del presente studio è caratterizzare il rimodellamento vascolare carotideo, attraverso la misura del *Circumferential Wall Stress* (CWS) in un gruppo di pazienti affetti da sindrome metabolica definita dalla presenza di pressione arteriosa $\geq 130/85$ mmHg; ipertrigliceridemia (TG ≥ 150 mg/dL) e aumento dell'indice di massa corporea (*Body Mass Index*, ≥ 25 kg/m²) rispetto a un gruppo di soggetti in sovrappeso con ipertrigliceridemia, non ipertesi e senza gli altri criteri di sindrome metabolica (gruppo controllo).

Materiali e metodi - Sono stati arruolati 19 pazienti con SM, età media $63,3 \pm 16$ anni e 16 controlli, di età media $60 \pm 3,7$ anni. Tutti i soggetti hanno eseguito EcocolorDoppler carotideo per la misurazione dell'IMT e del diametro del lume vasale. Il CWS è stato pertanto calcolato, integrando i valori di pressione arteriosa diastolica, secondo l'Equazione di Lamé.

Risultati - I due gruppi in esame sono risultati omogenei per caratteristiche antropometriche, mentre i valori di pressione arteriosa diastolica e sistolica sono risultati più elevati nei pazienti con SM rispetto ai controlli. Il diametro del lume vasale e i valori medi del CWS sono risultati significativamente maggiori nel gruppo SM rispetto al gruppo controllo ($p = 0,0001$ e $p = 0,005$, rispettivamente). I valori medi di IMT non sono risultati differenti tra i due gruppi.

Conclusioni - I pazienti con SM presentano un diametro vasale e valori di CWS maggiori rispetto ai controlli. I due gruppi differiscono significativamente per i valori pressori, soprattutto per quanto riguarda i valori diastolici. La pressione arteriosa avrebbe pertanto un ruolo chiave nel rimodellamento inappropriato della parete vasale associato all'aumento del CWS.

Parole chiave: aterosclerosi, arterie carotidi, circumferential wall stress, sindrome metabolica

Background - Atherosclerosis is the most important etiological factor of the coronary artery disease and cerebrovascular disease, due to the peculiar localization of atherosclerotic lesions mostly occurring in those specific vascular districts through the interaction with local predisposing factors. Aim of this study is to characterize the carotid vascular remodelling, through the measurement of the Circumferential Wall Stress (CWS), in a group of patients affected with Metabolic Syndrome (MetS), diagnosed for the presence of blood pressure values $\geq 130/85$ mmHg, hypertriglyceridemia (TG ≥ 150 mg/dL) and increased body mass index (BMI ≥ 25 kg/m²) in respect to a group of normotensive and overweight subjects with hypertriglyceridemia, without other criteria of MetS (control group).

Materials and Methods - Nineteen hypertensive patients with MetS, aged 63.3 ± 16 years, and 16 controls aged 60.3 ± 3.7 , were enrolled in the study. All subjects performed Carotid Ultrasound for the assessment of carotid IMT and LD (Lumen Diameter). Consequently, the CWS was calculated according to the Lamé's equation.

Results - The two groups were comparable for anthropometric characteristics, while systolic and diastolic blood pressure values were higher in MetS patients compared to controls. The diameter of the vessel lumen and the mean values of the CWS significantly resulted higher in the group with MetS compared with controls. The IMT values, however, did not statistically differ between the two groups.

Conclusions - In our study, patients with MetS have a vascular diameter and CWS values significantly increased in respect to

the controls. The two groups significantly differ for the pressure values, especially with regard to the diastolic values. Therefore, blood pressure could play a key role in the development of an inappropriate arterial remodelling, which is associated with the increase of the CWS.

Key words: atherosclerosis, carotid arteries, circumferential wall stress, metabolic syndrome

INTRODUZIONE

L'aterosclerosi è un processo sistemico causato e/o favorito da molteplici fattori di rischio che si manifesta come danno subclinico sin dalle prime epoche della vita, come dimostrato da studi autoptici su giovani adulti deceduti di morte coronarica¹. La malattia aterosclerotica rappresenta il fattore patogenetico di maggiore rilievo nella cardiopatia ischemica e nella vasculopatia cerebrale probabilmente perché la localizzazione anatomo-patologica avviene prevalentemente in queste regioni e, nell'ambito dello stesso letto vascolare, in zone ben precise, per esempio biforcazioni e diramazioni vascolari, attraverso l'interazione con fattori locali predisponenti. Tra questi sono da annoverare lo *Shear Stress* (SS) e il *Circumferential Wall Stress* (CWS). Lo SS rappresenta la forza tangenziale che il flusso ematico esercita sulla superficie endoteliale. Il CWS, invece, è la tensione circonferenziale subita dalla parete arteriosa a causa della forza perpendicolare esercitata dal flusso ematico sulla superficie interna del vaso, che varia in funzione della pressione arteriosa, del diametro e dello spessore intima-media (IMT, *intima-media thickness*). L'IMT delle arterie carotidi è considerato un *marker* surrogato di aterosclerosi subclinica e un fattore predittivo indipendente di rischio cardiovascolare. Esso è correlato in maniera diretta all'età ed è inversamente proporzionale allo SS, indipendentemente dall'età, dall'indice di massa corporea (BMI) e da altri fattori di rischio²⁻³. Bassi livelli di SS carotideo rappresentano un fenomeno potenzialmente protettivo nei confronti della malattia aterosclerotica, laddove ancora non del tutto chiaro è il ruolo del CWS. Entrambi i fattori sono ben misurabili e sicuramente coinvolti nel rimodellamento della parete arteriosa e nell'evoluzione dell'arteriosclerosi⁴. Alcuni studi condotti in giovani adulti mostrano che il CWS è positivamente correlato con l'età, il BMI e

la pressione arteriosa sistolica (PAS), altri, condotti su pazienti affetti da insufficienza renale cronica o da sindrome metabolica (SM), suggeriscono che l'alterazione del CWS possa rispecchiare l'alterato adattamento della parete arteriosa agli stimoli che agiscono su di essa⁵⁻⁷. La sindrome metabolica, in particolare, che è associata allo sviluppo di aterosclerosi in tutti i distretti vascolari⁸ e a un aumento della mortalità per patologie cardiovascolari⁹ e cerebrovascolari¹⁰⁻¹¹, rappresenta una patologia ideale per comprendere al meglio il ruolo dei diversi fattori di rischio nel rimodellamento vascolare carotideo.

Pertanto, è stato misurato il CWS carotideo in un gruppo di pazienti affetti da SM, diagnosticata in base al riscontro dell'aumento dei valori pressori, del sovrappeso corporeo e dell'ipertrigliceridemia (Gruppo Studio, SM) e in un gruppo di soggetti normotesi in sovrappeso con ipertrigliceridemia, che non presentavano i criteri minimi per la diagnosi di SM (Gruppo Controllo, BMI-T).

PAZIENTI E METODI

Sono stati arruolati 35 pazienti ambulatoriali (19 F e 16 M) di età compresa tra 50 e 70 anni ($62 \pm 12,4$ anni), di cui 19 affetti da SM (età media $63,3 \pm 16$ anni) e 16 controlli (età media $60 \pm 3,7$ anni). I pazienti affetti da SM (gruppo SM) sono stati selezionati in base alla presenza dei seguenti tre dei cinque criteri previsti dalla NCEP-ATP III¹¹ per la diagnosi di SM:

- pressione arteriosa (PA) $\geq 130/85$ mmHg o terapia antipertensiva in atto;
- trigliceridemia (TG) ≥ 150 mg/dL;
- indice di massa corporea (BMI) ≥ 25 kg/m².

I pazienti del gruppo controllo (gruppo BMI-T) sono stati selezionati in base alla presenza di un valore di TG ≥ 150 mg/dl e di un BMI ≥ 25 kg/m², ma senza i criteri minimi per la diagnosi di SM (tabella 1).

Tabella 1 - Caratteristiche cliniche e antropometriche dei pazienti affetti da Sindrome Metabolica (SM) e dei soggetti del gruppo di controllo (BMI-T)

	SM (n = 19)	BMI-T (n = 16)	p
Sesso (F/M)	19 (10/9)	16 (9/7)	ns
Età (anni)	63,3 ± 16,0	60,3 ± 3,7	0,35
Glicemia (mg/dl)	105,2 ± 2,9	103,9 ± 16	0,30
Trigliceridi (mg/dl)	191,9 ± 17,7	189,5 ± 9,6	0,61
HDL-Col (mg/dl)	47,7 ± 2,7	47,3 ± 1,9	0,63
BMI (kg/m ²)	29,2 ± 3,97	28,5 ± 1,97	0,11
PAS (mmHg)	138,5 ± 4,1	133,7 ± 2,3	0,0004
PAD (mmHg)	91,4 ± 2,1	83,7 ± 2,1	0,000001

Dati espressi come media ± deviazione standard. HDL-Col, colesterolo HDL; BMI, Body Mass Index; PAS, Pressione Arteriosa Sistolica; PAD, Pressione Arteriosa Diastolica

Tutti i soggetti sono stati studiati in una stanza climatizzata con temperatura controllata di circa 22 °C. La pressione arteriosa è stata misurata come indicato dalle Linee-guida della Società Italiana di Ipertensione Arteriosa¹². Ciascun paziente, sotto monitoraggio elettrocardiografico, ha eseguito Ecocolor-Doppler carotideo, con sonda lineare da 7,5 mHz (Ecografo Nemio, Toshiba), in modalità B-mode e in proiezione longitudinale, per la valutazione dello spessore intima-media carotideo (IMT) e del diametro del lume vasale

(LD). Entrambe le misurazioni sono state eseguite sull'onda R dell'elettrocardiogramma, sia per l'asse carotideo destro sia per l'asse carotideo sinistro. L'IMT, distanza tra la superficie dell'intima prospiciente il lume del vaso e il punto di separazione tra la media e l'avventizia, è stato misurato sulla parete posteriore dell'asse carotideo, utilizzando un software dedicato che calcola i valori medi ottenuti nel segmento compreso tra 1 cm prima e 1 cm dopo la biforcazione carotidea, sul tratto prossimale della carotide interna

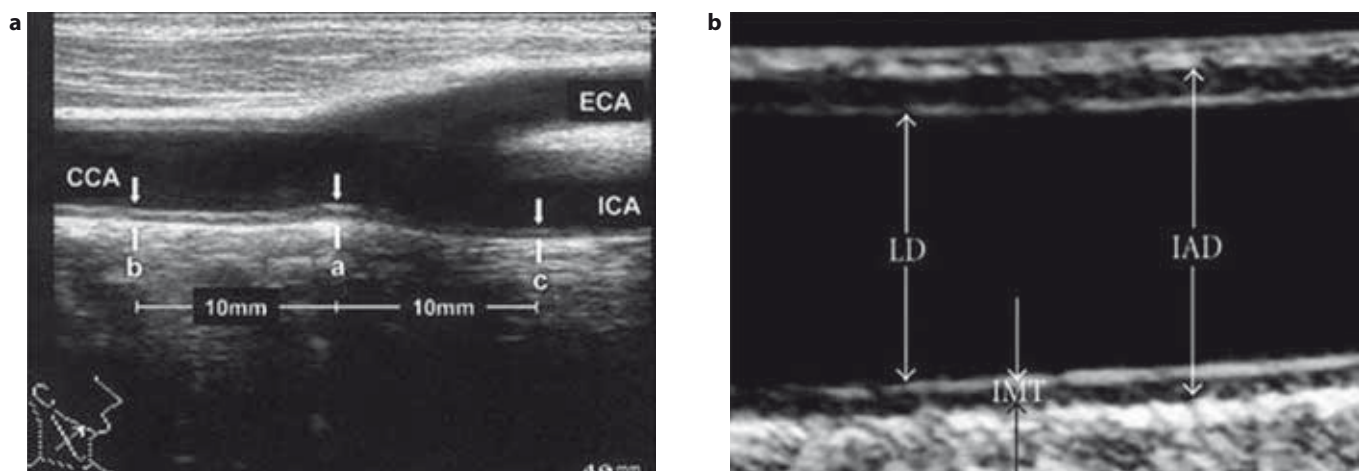


Figura 1 - Misura dello spessore parietale (intima-media thickness, IMT; external carotid artery, ECA; internal carotid artery, ICA; **a**) e del diametro vasale (lumen diameter, LD; internal adventitial diameter, IAD) carotideo (**b**) (da KD Lloyd et al. Common carotid artery diameter and cardiovascular risk factors in overweight or obese postmenopausal women. *Int J Vas Med* 2012; 169323).

(figura 1a). Il diametro del lume vasale è stato misurato 1 cm prima della biforcazione, attraverso un *caliper* semiautomatico, come distanza tra la superficie dell'intima della parete anteriore e quella posteriore della carotide comune (figura 1b). Le immagini relative sono state congelate e conservate per consentire a un operatore indipendente, ignaro delle caratteristiche cliniche del paziente, misurazioni *off line* successive. Il CWS è stato calcolato, usando un'equazione validata (Equazione di Lamè), secondo la formula:

$$DP \times [LD / 2 \times IMT]$$

dove DP (*diastolic pressure*) rappresenta la pressione arteriosa diastolica espressa in dyne (1 mmHg=1333 dyne/cm²), LD il diametro telediastolico del vaso espresso in cm e IMT lo spessore intima-media carotideo espresso in cm. Il CWS è espresso come: dyne/cm² × 10⁴. È stata presa in considerazione la DP poiché le misurazioni dell'IMT e del LD sono state eseguite sull'onda R dell'ECG, durante la fase diastolica del ciclo cardiaco¹³⁻¹⁴. I valori di LD e IMT sono stati espressi come media di almeno tre misurazioni a carico dell'asse carotideo destro e sinistro. L'analisi statistica per le variabili continue è stata eseguita attraverso l'utilizzo del *test t di Student*, mentre il *test del Chi-quadro* è stato adottato per le variabili non continue. Sono stati considerati significativi valori di $p < 0,05$.

RISULTATI

Nella tabella 1 sono riportate le caratteristiche antropometriche, i valori medi di pressione arteriosa e i parametri ematochimici della popolazione studiata.

I due gruppi sono risultati omogenei a eccezione dei valori di pressione arteriosa sistolica (PAS) e diastolica (PAD), più elevati nei pazienti SM rispetto ai pazienti BMI-T e con significatività maggiore per i valori diastolici rispetto a quelli sistolici ($p=0,000001$ e $p=0,004$ rispettivamente).

I risultati relativi all'IMT, all'LD e al CWS sono mostrati nella tabella 2. L'IMT medio dei pazienti con SM non differiva in maniera significativa rispetto a quello dei pazienti con BMI-T ($p=0,11$). Al contrario, il diametro del lume del vaso e i valori medi del CWS sono risultati significativamente maggiori nel gruppo SM rispetto al gruppo BMI-T ($p=0,001$ e $p=0,005$, rispettivamente, figura 2).

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Le forze emodinamiche che agiscono sulla parete arteriosa e le proprietà meccaniche delle arterie carotidi svolgono un ruolo importante nella genesi e nella progressione della malattia aterosclerotica¹⁵⁻²¹. È stato inoltre osservato che il rimodellamento arterioso comporta un aumento del calibro del vaso, la cui fisiopatologia non è stata sufficientemente chiarita. L'IMT stesso può aumentare come conseguenza di un'ipertrofia della media sottoposta a elevati valori di pressione arteriosa²²⁻²⁵. Il risultato di tali modifiche sarebbe un adattamento del vaso a un insulto cronico al fine di mantenere costante il CWS. Tale adattamento risulterebbe inappropriato in alcune categorie di soggetti, per esempio nei soggetti affetti da diabete e nei pazienti affetti da insufficienza renale, a causa di differenti

Tabella 2 - IMT, LD e CWS nei pazienti affetti da Sindrome Metabolica (SM) e nei soggetti del gruppo di controllo (BMI-T)

	SM (n = 19)	BMI-T (n = 16)	p
IMT (mm)	1,13 ± 0,26	1,01 ± 0,18	ns
LD (mm)	7,10 ± 0,60	6,34 ± 0,95	0,0001
CWS (dyne/cm ² × 10 ⁴)	55,56 ± 6,16	48,85 ± 2,83	0,005

Dati espressi come media ± deviazione standard. IMT, *intima-media thickness*; LD, *lumen diameter*; CWS, *circumferential wall stress*.

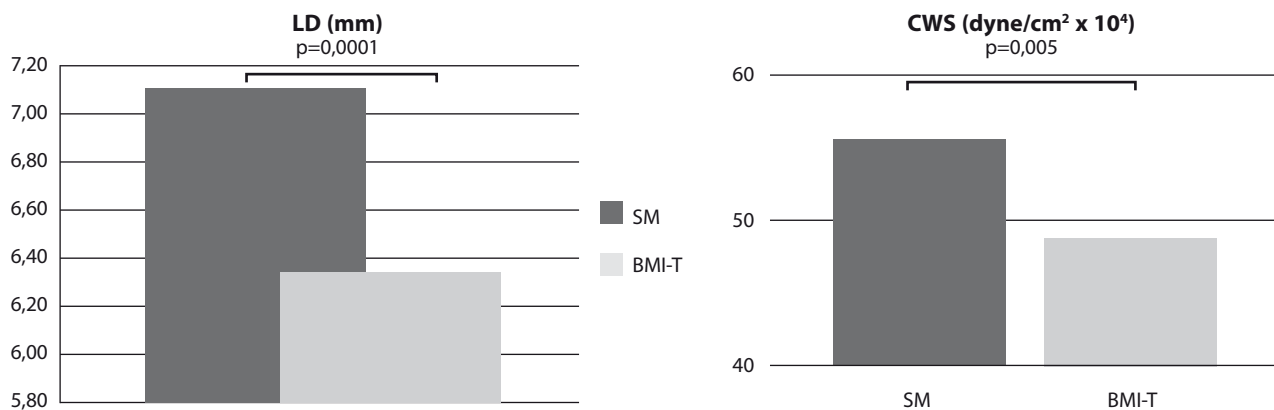


Figura 2 - Lumen diameter (LD) e circumferential wall stress (CWS) carotideo nei pazienti affetti da sindrome metabolica (SM) e nei soggetti del gruppo di controllo (BMI-T).

meccanismi fisiopatologici²⁶⁻³⁰. Anche nella sindrome metabolica vi sarebbe un rimodellamento negativo della parete vasale, che rappresenterebbe un fattore di rischio aggiuntivo per eventi vascolari cerebrali^{25,31}.

Lo scopo del nostro studio è stato confrontare un gruppo di pazienti affetti da SM diagnosticata per la presenza di almeno tre criteri (aumento dei valori di pressione arteriosa, aumento del BMI e ipertrigliceridemia) con un gruppo controllo rappresentato da soggetti con solo due su questi tre criteri: l'aumento del BMI e l'ipertrigliceridemia. Abbiamo osservato che i pazienti SM presentavano un diametro vasale e valori di CWS significativamente aumentati rispetto al gruppo controllo. I due gruppi differivano significativamente per i valori pressori, soprattutto per quanto riguarda i valori diastolici, ma non per l'IMT, aumentato in maniera non significativa nel gruppo con ipertensione. Questo dato è congruo con una serie di esperienze di diversi Autori, che dimostrano che la pressione arteriosa svolge un ruolo chiave nel rimodellamento della parete vasale e, quindi, nell'aumento del CWS. In particolare nel nostro lavoro sembrerebbe documentata l'importanza maggiore della pressione arteriosa diastolica nel rimodellamento arterioso inappropriato, documentato dall'aumento del CWS, che probabilmente spiega il maggiore rischio di eventi cerebrovascolari nei pazienti affetti da sindrome metabolica, il più spesso caratterizzati anche da un alterato controllo pressorio.

Il nostro studio presenta tuttavia alcuni limiti fondamentali: l'impossibilità di misurare direttamente i valori di pressione endoluminale carotidea, il basso numero di pazienti arruolati e l'assenza di un gruppo di soggetti "normali" di controllo; ulteriori studi, su un più ampio numero di pazienti seguiti per lunghi periodi di tempo, sono necessari per confermare l'esistenza di un nesso fisiopatologico tra l'incremento dei valori pressori frequentemente osservato nei soggetti affetti da sindrome metabolica, il rimodellamento arterioso inappropriato e l'aumento del rischio di eventi cerebrovascolari.

Bibliografia

1. Gillard I, Graves M, Hatsukami T, Yuan C. Carotid disease. The role of imaging in diagnosis and management. Cambridge: Cambridge University Press, 2007.
2. Gnasso A, Carallo C, Irace C, et al. Association between wall shear stress and flow-mediated vasodilation in healthy men. *Atherosclerosis* 2001; 156: 171-6.
3. Carallo C, Irace C, Pujia A, et al. Evaluation of common carotid hemodynamic forces. Relations with wall thickening. *Hypertension* 1999; 34: 217-21.
4. Irace C, Cortese C, Fiaschi E, et al. Wall shear stress is associated with intima-media thickness and carotid atherosclerosis in subjects at low coronary heart disease risk. *Stroke* 2004; 35: 464-8.
5. Jourdan C, Wühl E, Litwin M, et al. Normative values for intima-media thickness and distensibility of large arteries in healthy adolescents. *J Hypert* 2005; 23: 1707-15.
6. Briet M, Collin C, Karras A, et al. Arterial remodeling associates with CKD progression. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 967-74.
7. Beijers HJ, Henry RM, Bravenboer B, et al. Metabolic syndrome in

- nondiabetic individuals associated with maladaptive carotid remodeling: the Hoon Study. *Am J Hypertens* 2011; 24: 429-36.
8. Ohnuki T, Takahashi W, Ohnuki Y, Kawada S, Takizawa S. Significance of the presence of metabolic syndrome in patients with asymptomatic arteriosclerosis affecting the aorta and the cerebral, extra-cranial carotid and coronary arteries. *Intern Med* 2013; 52: 523-7.
 9. Bal SS, Khurana D, Sharma A, et al. Association of metabolic syndrome with carotid atherosclerosis in the young North Indian population. *Diabetes Metab Syndr* 2011; 5: 153-7.
 10. Li M, Li Y, Liu J. Metabolic syndrome with hyperglycemia and the risk of ischemic stroke. *Yonsei Med J* 2013; 54: 283-7.
 11. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. *JAMA* 2001; 285: 2486-97.
 12. Parati G, Omboni S, Palatini P, et al. Linee guida della Società Italiana dell'Ipertensione Arteriosa (SIIA) sulla misurazione convenzionale e automatica della pressione arteriosa nello studio medico, a domicilio e nelle 24 ore. *Ipertensione e Prevenzione cardiovascolare* 2008; 15: 63-115.
 13. Ishizu T, Ishimitsu T, Yanagi H, et al. Effect of age on carotid arterial intima-media thickness in childhood. *Heart Vessels* 2004; 19: 189-95.
 14. Van der Laan PA, Reardon CA, Getz GS. Site specificity of atherosclerosis. Site-selective responses to atherosclerotic modulators. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 12-22.
 15. Lehoux S, Castier Y, Tedgui A. Molecular mechanisms of the vascular responses to haemodynamic forces. *J Intern Med* 2006; 259: 381-92.
 16. Simons PC, Algra A, Bots ML, et al. Common carotid intima-media thickness and arterial stiffness: Indicators of cardiovascular risk in high-risk patients. The SMART Study (Second Manifestations of ARterial disease). *Circulation* 1999; 100: 951-7.
 17. Van Popele NM, Grobbee DE, Bots ML, et al. Association between arterial stiffness and atherosclerosis: The Rotterdam Study. *Stroke* 2001; 32: 454-60.
 18. Wada T, Kodaira K, Fujishiro K, et al. Correlation of ultrasound measured common carotid artery stiffness with pathological findings. *Arterioscler Thromb* 1994; 14: 479-82.
 19. Blacher J, Pannier B, Guerin AP, et al. Carotid arterial stiffness as a predictor of cardiovascular and all-cause mortality in endstage renal disease. *Hypertension* 1998; 32: 570-4.
 20. Sugawara M, Niki K, Furuhashi H, et al. Relationship between the pressure and diameter of the carotid artery in humans. *Heart Vessels* 2000; 15(1): 49-51.
 21. Roman MJ, Saba PS, Pini R, et al. Parallel cardiac and vascular adaptation in hypertension. *Circulation* 1992; 86: 1909-18.
 22. Polak JF, Kronmal RA, Tell GS, et al. Compensatory increase in common carotid artery diameter: relation to blood pressure and artery intima-media thickness in older adults: Cardiovascular Health Study. *Stroke* 1996; 27: 2012-5.
 23. Dingemans KP, Teeling P, van der Wal AC, Becker AE. Ultrastructural pathology of aortic dissections in patients with Marfan syndrome: Comparison with dissections in patients without Marfan syndrome. *Cardiovasc Pathol* 2006; 15: 203-12.
 24. Bonithon-Kopp C, Touboul PJ, Berr C, Magne C, Ducimetiere P. Factors of carotid arterial enlargement in a population aged 59 to 71 years: the EVA Study. *Stroke* 1996; 27: 654-60.
 25. Ferreira I, Beijers HJ, Schouten F, et al. Clustering of metabolic syndrome traits is associated with maladaptive carotid remodeling and stiffening: a 6-year longitudinal study. *Hypertension* 2012; 60: 542-9.
 26. Henry RM, Kostense PJ, Dekker JM, et al. Carotid arterial remodeling: A maladaptive phenomenon in type 2 diabetes but not in impaired glucose metabolism: The Hoon study. *Stroke* 2004; 35: 671-6.
 27. Chung AW, Yang HH, Kim JM, et al. Up regulation of matrix metalloproteinase-2 in the arterial vasculature contributes to stiffening and vasomotor dysfunction in patients with chronic kidney disease. *Circulation* 2009; 120: 792-801.
 28. Chang HR, Yang SF, Li ML, et al. Relationships between circulating matrix metalloproteinase-2 and -9 and renal function in patients with chronic kidney disease. *Clin Chim Acta* 2006; 366: 243-8.
 29. Horstrup JH, Gehrmann M, Schneider B, et al. Elevation of serum and urine levels of TIMP-1 and tenascin in patients with renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1005-13.
 30. Shroff RC, McNair R, Figg N, et al. Dialysis accelerates medial vascular calcification in part by triggering smooth muscle cell apoptosis. *Circulation* 2008; 118: 1748-57.
 31. Mottillo S, Filion KB, Genest J, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 1113-32.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Ugo Oliviero

Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali,
Università degli Studi "Federico II"

Via Pansini 5

80131 Napoli

Tel.: 0817463369

Fax: 0817463369

E-mail: ugo.oliviero@unina.it

La cardiopatia ischemica cronica: il controllo ottimale dell'assetto lipidico

Chronic ischemic heart disease: the optimal lipid profile

Giovanni B. Vigna, Omar Ghirardello

*Dipartimento di Scienze Mediche,
Università degli studi di Ferrara*

Abstract

Le attuali linee guida internazionali prevedono che elevati livelli di colesterolo LDL (C-LDL) nei pazienti affetti da cardiopatia ischemica cronica debbano essere trattati con statine; le indicazioni provenienti dalle società scientifiche europee specificano come vada in tal caso raggiunto un adeguato target di C-LDL (<70 mg/dl). Tra le statine, la preferenza va assegnata in rapporto alle caratteristiche cinetiche dei composti in commercio e alla loro potenza farmacologica. Quando il target di C-LDL risulti particolarmente lontano dai livelli basali, è opportuno iniziare con una statina dotata di potenza adeguata (atorvastatina o rosuvastatina) o con un'associazione statina-ezetimibe. La tollerabilità individuale dev'essere attentamente valutata, in particolare per quanto riguarda gli effetti avversi muscolari ed epatici, e vanno considerati i farmaci concomitanti assunti dal paziente, che per interferenza a livello metabolico (citocromo P450) potrebbero determinare un incremento dei livelli plasmatici di statine e, conseguentemente, favorire la comparsa di danno muscolare. In caso di effetto farmacologico insufficiente, valutata una adeguata aderenza farmacologica, può essere incrementata la dose di statina, utilizzato un diverso principio attivo o associato un altro farmaco ipolipemizzante. La terapia va condotta per un tempo indefinito, sebbene l'età particolarmente avanzata (>85 anni) o fenomeni di intolleranza possano richiederne l'interruzione. Se questa è causata da effetti avversi, si deve porre ogni attenzione a ricercare altri ipolipemizzanti (della stessa classe o altra classe farmacologica) e l'opportuna posologia per mantenere i benefici attesi.

Parole chiave: ipercolesterolemia, prevenzione cardiovascolare secondaria, statine, linee guida

International Guidelines indicate that high LDL cholesterol levels (LDL-C) in patients with coronary heart disease must be treated with statins; European scientific committee warnings that a proper LDL-C target has to be reached (<70 mg/dl). Statin preference must be attributed in conjunction with pharmacokinetic characteristics and pharmacological potency of commercial drugs. When treating-to-target requires a substantial LDL-C lowering, it is advisable to start with a highly effective statin (rosuvastatin or atorvastatin) or with an association between a statin and ezetimibe. Safety must be monitored carefully and particularly for what concerns the most common adverse effects, in particular those concerning the muscle and the liver. Besides, concomitant therapy should be evaluated since potential metabolic drug interactions (interfering with cytochrome P450 biotransformation) may increase blood statin levels and, consequently, the risk for myopathy. In case of insufficient drug effect, valuable therapeutic options include doubling the statin dose, associating another hypolipidemic drug or shifting to a more potent statin. Treatment must be conducted indefinitely, but very old age and statin-intolerance are major reasons for stopping these drugs. In case of intolerance, other hypocholesterolemic drug (of the same or a different pharmacological class) and proper dosage must be carefully looked for.

Key words: hypercholesterolemia, secondary cardiovascular prevention, statins, guidelines

INTRODUZIONE

Le dislipidemie rappresentano uno dei principali fattori responsabili di malattie cardiovascolari (MCV) e numerose ricerche cliniche ed epidemiologiche lo confermano in contesti diversi. Certamente i soggetti

che già hanno accusato un evento cardiovascolare mostrano un rischio molto elevato di ulteriori manifestazioni cliniche correlate all'aterosclerosi. Lo studio INTERHEART ha costituito un imponente studio caso-controllo condotto in oltre 15.000 soggetti con infarto miocardico recente (e un numero equivalente

di controlli), reclutati da 262 centri sparsi in 52 nazioni di tutto il mondo. Nove fattori di rischio modificabili e facilmente misurabili (fumo, dislipidemia, diabete, ipertensione, obesità, dieta povera di frutta e verdura, sedentarietà, consumo di alcool, fattori psicosociali) apparivano in grado di spiegare oltre il 90% degli eventi cardiovascolari e l'analisi multivariata individuava nel dismetabolismo lipidico, valutato attraverso il rapporto tra l'apolipoproteina B (caratteristica di VLDL e LDL) e apolipoproteina A-I (contenuta nelle HDL), e nel fumo di sigaretta i principali responsabili di malattia¹.

Nel corso degli ultimi venti anni numerosi trial clinici hanno anche documentato l'efficacia del trattamento ipocolesterolemizzante, sottolineando un concetto fondamentale: il beneficio risultante dalla terapia è funzione del rischio di partenza della popolazione considerata e dell'aggressività della terapia instaurata. Maggiore è il rischio cardiovascolare globale del soggetto all'inizio del trattamento (e il soggetto coronaropatico in prevenzione secondaria costituisce un caso emblematico), più vantaggiosa risulta la terapia ipocolesterolemizzante nel ridurlo, e tanto più quanto più basso il livello di colesterolo LDL (C-LDL) raggiunto, secondo il ben noto aforisma "the lower, the better" (figura 1).

Questa breve rassegna intende riassumere le attuali evidenze sul trattamento ipolipemizzante nel soggetto

affetto da cardiopatia ischemica cronica (CIC), analizzando le indicazioni derivanti dagli studi più recenti e dalle linee guida, sottolineando rischi e avvertenze nel condurre la terapia e proponendo alcuni atteggiamenti pratici nella gestione quotidiana di tali soggetti.

QUALI INDICAZIONI DA TRIAL E LINEE GUIDA NEL SOGGETTO CORONAROPATICO

Nel 2005 un gruppo di ricercatori (*Cholesterol Treatment Trialist CTT - Collaborators*) ha pubblicato una meta-analisi pianificata dieci anni prima, sui risultati dei principali studi condotti con statine. Essa valutava oltre 90.000 pazienti arruolati in 14 trial clinici randomizzati e controllati, in prevenzione primaria e secondaria della cardiopatia ischemica, mostrando con chiarezza come per ogni millimole/l in meno di C-LDL (39 mg/dl) derivasse una riduzione del rischio di eventi cardiovascolari pari al 21%, in modo indipendente dalla concomitanza di altre situazioni di rischio². Tuttavia, anche se tale riduzione percentuale risultava comparabile negli individui senza MCV e quelli con precedenti manifestazioni di malattia, essa si traduceva in 48 minori eventi ogni 1000 soggetti in questi ultimi in confronto a 25 eventi in meno per 1000 soggetti nei primi: dunque un beneficio circa doppio nei soggetti

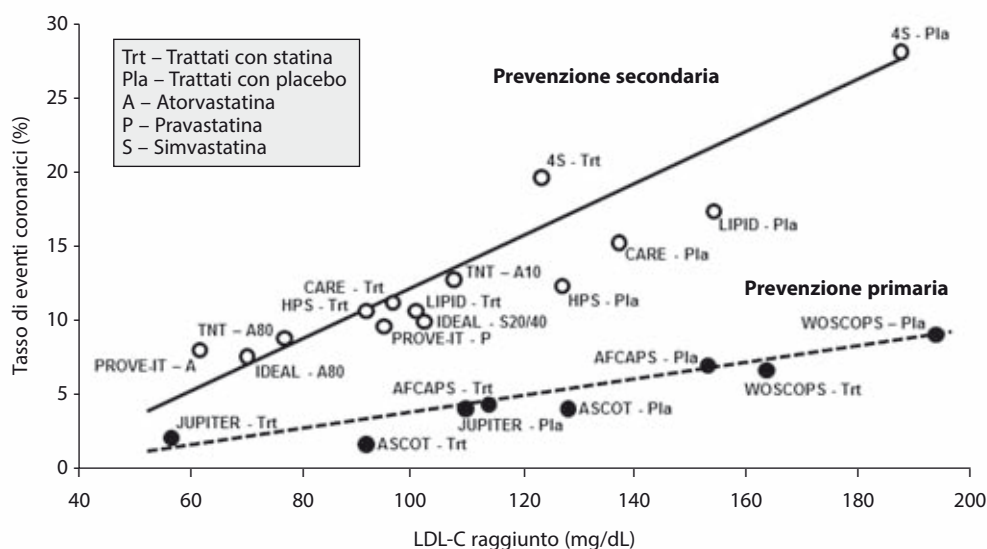


Figura 1 - Valori di C-LDL raggiunti dopo terapia e contestuale tasso di eventi coronarici nei principali trial con statine in prevenzione primaria e secondaria con follow-up medio di 5 anni. I singoli punti rappresentano i gruppi trattati con placebo o statina (nel confronto tra statine diverse, viene indicato il farmaco e la posologia).

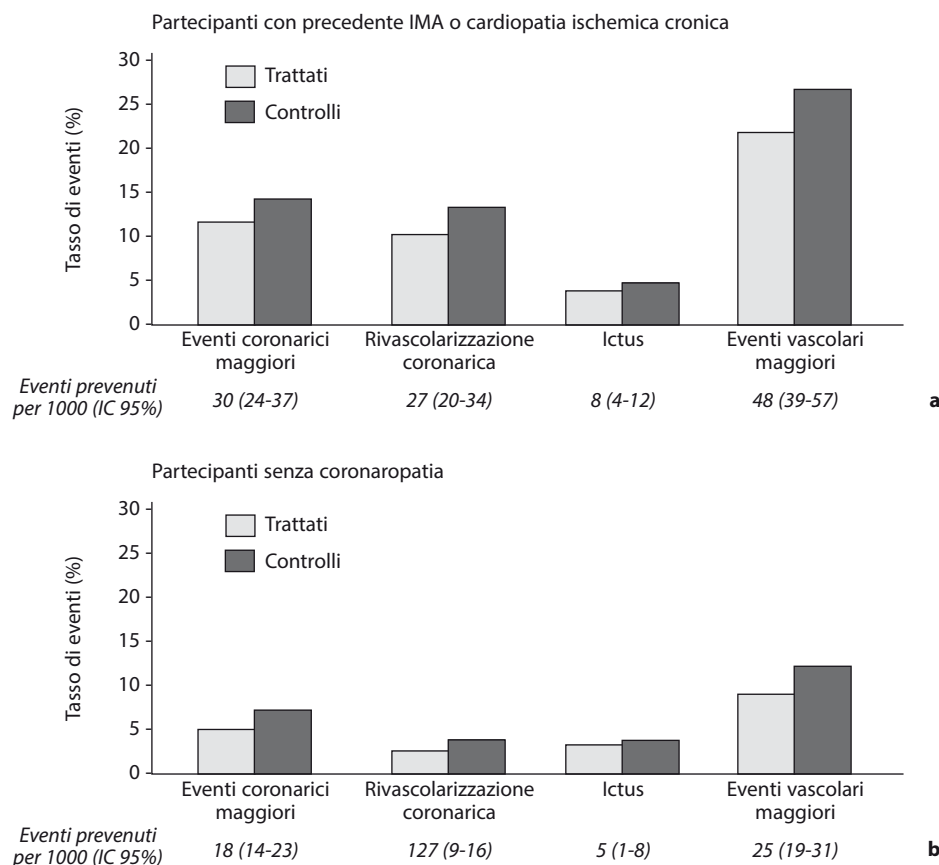


Figura 2 - Eventi cardiovascolari a cinque anni nei trial con statine in rapporto alla presenza di CIC (a) o alla sua assenza (b); modificato da CCT Collaborators².

con coronaropatia rispetto a chi ne risultava privo, in rapporto al maggior rischio di partenza (figura 2).

Almeno altri due trial condotti in pazienti affetti da CIC hanno ulteriormente ampliato la portata di questi risultati. Nello studio TNT (*Treating to New Targets*) sono stati considerati oltre 15.000 soggetti con coronaropatia stabile e valori di C-LDL 130-250 mg/dl, trattati quindi con atorvastatina 80 mg vs. 10 mg con *follow-up* medio di quasi cinque anni³. I risultati hanno evidenziato una riduzione del 22% dell'*end-point* primario composto di eventi cardiovascolari maggiori tra i soggetti che utilizzavano gli elevati dosaggi di statina.

Lo studio IDEAL (*Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering*) ha utilizzato un disegno PROBE (*prospective, randomized, open-label, blinded end-point*) e arruolato 8.888 pazienti con coronaropatia stabile per un *follow-up* medio di 4,8 anni⁴. Esso ha documentato come una terapia ipoli-

pemizzante aggressiva (atorvastatina 80 mg/die) nei confronti di simvastatina a dosi usuali (20 mg/die) determinasse una riduzione degli eventi coronarici maggiori dell'11%, di qualunque evento coronarico del 16% e della necessità di una rivascolarizzazione coronarica del 23%.

In seguito a questi e ad altri risultati il gruppo CTT-Collaborators pubblicava un'ulteriore metanalisi, considerando con particolare attenzione cinque studi in cui un trattamento ipocolesterolemizzante più aggressivo era confrontato con uno tradizionale, ed evidenziando come nel primo caso si osservasse una riduzione cumulativa del 15% degli eventi CV maggiori (figura 3)⁵.

Le linee guida EAS-ESC, redatte alla luce delle su descritte evidenze, indicano che nei soggetti affetti da malattia coronarica (così come in tutti i pazienti con manifestazioni cliniche di aterosclerosi a vario livello) risulta opportuno mirare a livelli di C-LDL inferiori

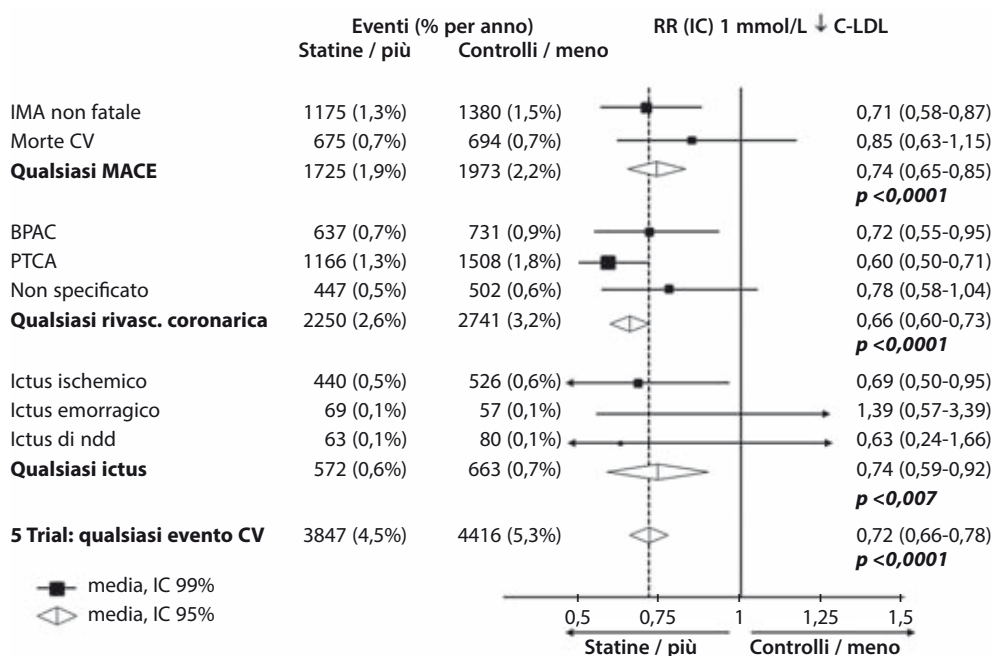


Figura 3 - Rischio relativo per riduzione di 1 mmol/l (39 mg/dl) di C-LDL in cinque Trial condotti con statine ad alto dosaggio vs. convenzionale (differenza media di C-LDL 0.51 mmol/L); modificato da⁵. Statine/più, Statine a elevato dosaggio; Controlli/meno, Statine a dosaggio convenzionale; MACE, eventi coronarici maggiori. La superficie dei quadratini neri è proporzionale alla numerosità dei soggetti considerati.

a 70 mg/dl (o, qualora non raggiungibili, a una riduzione di almeno il 50% del C-LDL)⁶.

Più recentemente AHA e ACC hanno pubblicato tre documenti sulla prevenzione cardiovascolare: il primo sullo stile di vita, il secondo su sovrappeso e obesità e il terzo sul ruolo della terapia ipolipemizzante nel ridurre il rischio cardiovascolare dell'adulto. Quest'ultimo identifica quattro gruppi che possono beneficiare del trattamento farmacologico con statine:

i soggetti con malattia cardiovascolare aterosclerotica, gli individui con livelli particolarmente elevati di C-LDL (>190 mg/dl), i soggetti affetti da diabete e coloro che pur non ricadendo nelle categorie precedenti presentano un rischio cardiovascolare elevato ($\geq 7,5\%$ a 10 anni)⁷. Esse pongono l'attenzione sul tipo di statine da utilizzare, anziché su uno specifico target di C-LDL, sebbene sia considerata la possibilità di stabilire obiettivi terapeutici. Sono identificate due

Tabella 1 - Statine a confronto: si noti come la classificazione in base al livello di efficacia AHA/ACC tenga conto non solo della molecola ma anche del dosaggio

Statine a elevata efficacia	Statine a moderata efficacia	Statine a bassa efficacia
La dose indicata riduce di almeno il 50% il C-LDL	La dose indicata riduce il C-LDL tra il 30-50%	La dose indicata riduce il C-LDL fino al 30%
Atorvastatina (40) - 80 mg Rosuvastatina 20 - (40) mg	Atorvastatina 10 - (20) mg Rosuvastatina (5) - 10 mg Simvastatina 20 - 40 mg Pravastatina 40 - (80)* mg Lovastatina 40 mg Fluvastatina 40 mg x 2 al dì (Fluvastatina XL 80 mg) (Pitavastatina 2 - 4 mg)*	(Simvastatina 10 mg) Pravastatina 10 - 20 mg Lovastatina 20 mg (Fluvastatina 20*- 40 mg) (Pitavastatina 1 mg)*

Tra parentesi i dosaggi approvati ma non validati in trial clinici; *, farmaci o formulazioni non commercializzate in Italia.

Tabella 2 - Linee guida per il controllo lipidico in prevenzione secondaria: confronto tra quelle EAS/ESC e quelle AHA/ACC

	AHA/ACC	EAS/ESC
Prevenzione secondaria	<i>Terapia con statine a elevata efficacia. Se C-LDL non si riduce almeno del 50% considerare un'associazione farmacologica</i>	<i>Target C-LDL <1,8 mmol/l (70 mg/dl), o almeno riduzione del 50%. Se il target non può essere raggiunto con sola statina, considerare una associazione farmacologica</i>
Intolleranza alle statine in prevenzione secondaria	<i>Terapia con statine a moderata o bassa efficacia, considerare una terapia di associazione</i>	<i>Ridurre la dose di statina, considerare una terapia di associazione</i>

sole opzioni: trattamento con statine ad alta efficacia o a efficacia moderata (l'opzione del trattamento con statine a bassa efficacia viene riservata ai pazienti intolleranti causa la comparsa di eventi avversi; tabella 1); la scelta finale della strategia è spesso lasciata al giudizio clinico del medico. Nei soggetti in prevenzione cardiovascolare secondaria, la terapia dovrebbe essere effettuata con statine a elevata efficacia, salvo i pazienti più anziani (>75 anni) in cui la preferenza andrebbe rivolta a farmaci meno "aggressivi". D'accordo con le indicazioni fornite dalle principali società scientifiche italiane ed europee⁸, si ritiene che le linee guida EAS-ESC (e l'insito concetto di "target terapeutico") vadano raccomandate come le più adatte per il nostro Paese, sottolineando, a ogni modo, come numerosi punti di contatto le avvicinino a quelle AHA/ACC (tabella 2).

STATINE: BENEFICI ED EFFETTI AVVERSI

Gli inibitori dell'enzima HMG-CoA reduttasi (statine) sono attualmente i farmaci di scelta per la riduzione del C-LDL nel paziente a elevato rischio cardiovascolare; la terapia di associazione può essere utile nelle ipercolesterolemie più severe, nell'intolleranza o qualora si associno altre anomalie metaboliche (ipertrigliceridemia eccetera). Rappresentano la sola classe di ipolipemizzanti per cui sia stata provata una riduzione della mortalità cardiovascolare, mentre altri farmaci mostrano evidenze non altrettanto solide (ezetimibe, fibrati, niacina, resine sequestranti acidi biliari eccetera)⁹.

Sebbene le statine condividano un comune meccanismo di azione, esse differiscono in termini di struttura chimica, profilo farmacocinetico ed efficacia terapeutica. La loro azione è dovuta all'inibizione competitiva dell'enzima idrossimetil-glutaril-CoA reduttasi (HMG-CoA reduttasi), che regola una tappa limitante della sintesi del colesterolo. A ciò consegue la riduzione dei livelli cellulari del colesterolo e un aumento vicario della sintesi di specifici recettori di membrana, che favorisce la rimozione plasmatica delle LDL e pertanto l'abbassamento della colesterolemia. Nella tabella 3 vengono rappresentate le principali caratteristiche delle statine commercializzate in Italia: si osservi l'elevata efficacia di atorvastatina e rosuvastatina, la loro lunga emivita plasmatica (e conseguente possibilità di somministrazione in qualunque orario), l'idrofilia di pravastatina e rosuvastatina a fronte dell'idrofobicità degli altri composti che parzialmente interpreta le potenziali interazioni farmacologiche riportate, di particolare rilievo per alcuni farmaci di interesse cardiologico (calcio-antagonisti, antiaritmici, warfarin).

Le statine però non si limitano a ridurre i valori di C-LDL, ma mostrano anche una serie di effetti definiti pleiotropici, in possibile rapporto anche con l'inibizione di vie metaboliche differenti da quella della sintesi del colesterolo (prenilazione di piccole proteine regolatorie, sintesi dell'ubichinone eccetera). In tal modo esse appaiono in grado di stabilizzare la placca aterosclerotica impedendo la migrazione dei monociti e il rilascio di metalloproteasi, stimolare la produzione endoteliale di ossido nitrico, ridurre i livelli di trigliceridi ed LDL piccole e dense, incrementare il C-HDL, ridurre i valori di Proteina C reattiva e svolgere

Tabella 3 - Caratteristiche farmacocinetiche, farmacodinamiche e principali interazioni delle varie statine utilizzate nella pratica clinica

Caratteristica	Atorvastatina	Fluvastatina	Lovastatina	Pravastatina	Rosuvastatina	Simvastatina
Posologia terapeutica, mg/die	10-80	80	20-40	20-40	5-40	20-80
Riduzione C-LDL, %	30-55%	30%	25-35%	25-30%	45-55%	30-45%
Incremento C-HDL, %	0-10%	3-10%	2-10%	2-10%	8-15%	8-16%
Assunzione giornaliera	Qualsiasi	Sera	Sera	Sera	Qualsiasi	Sera
Metabolismo	Epatico	Epatico	Epatico	Epatico/Renale	Epatico/Renale	Epatico/Renale
Emivita plasmatica, ore	15-30	1-3	3	1-3	20	2-3
Idrofilia	No	No	No	Sì	Sì	No
Interazioni						
Verapamil	Precauzione		Dose massima 40 mg			Dose massima 20 mg
Diltiazem	Precauzione		Precauzione			Dose massima 40 mg
Amiodarone	Precauzione		Dose massima 40 mg	Precauzione		Dose massima 20 mg
Macrolidi	+	-	+	-	-	+
Warfarin	+	+	+	-	+	+
Omeprazolo	-	-	-	-	+	-

+ Potenziale interazione farmacocinetica (possibile tossicità).

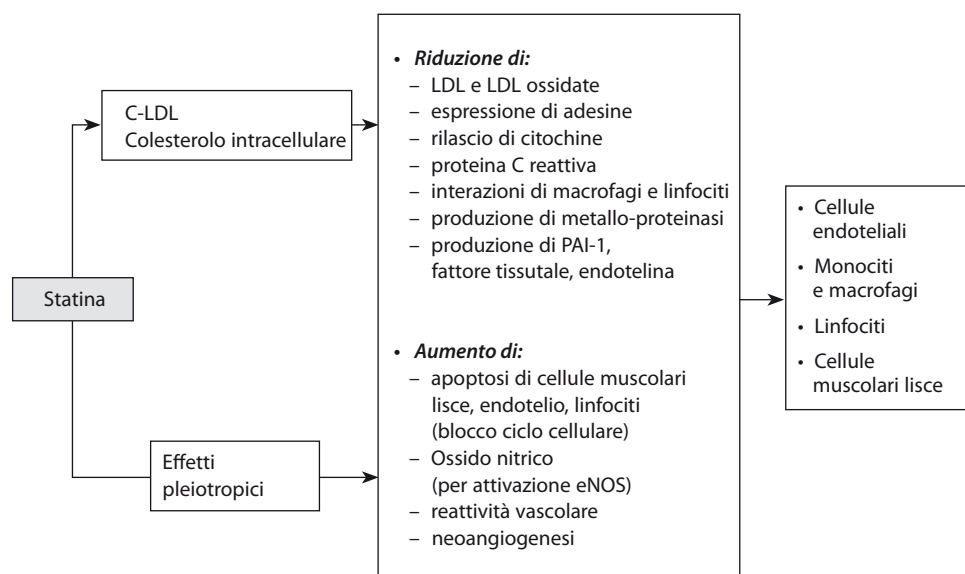


Figura 4 - Alcuni effetti del trattamento con statine. Possono essere correlati alla riduzione della colesterolemia o indipendenti da questa azione (effetti pleiotropici; ↓ diminuzione).

azione antinfiammatoria e antiaterogena (figura 4)¹⁰.

I potenziali benefici della terapia con statine devono essere soppesati contro i possibili effetti farmacologici avversi (EFA). Sono relativamente frequenti i sintomi muscolari (fino al 10-15% dei soggetti in trattamento)¹¹, in genere di lieve entità ma correlati al tipo e posologia della statina utilizzata. La rabdomiolisi, d'altra parte, è una condizione estremamente rara (meno di 1:10.000 persone-anno), ma potenzialmente fatale, che può essere diagnosticata in rapporto alla presenza di debolezza, mioglobinuria, insufficienza renale acuta e un incremento della creatinin-fosfochinasi superiore a 10 vv. il limite massimo di norma (oppure superiore a 2000 U/l). Dolorabilità o lievi dolori muscolari (mialgie) sono molto raramente prodromi di rabdomiolisi, essendo condizioni frequenti nella popolazione generale e correlati a una varietà di condizioni comuni (esercizio fisico, alcolismo e tossicodipendenza, malattie osteo-muscolari, infezioni eccetera); possono essere comunque indotti o esacerbati dalle statine. La miopatia con moderato incremento di CPK (<5-10 volte il limite superiore di norma) rappresenta invece una situazione intermedia che richiede adeguato *follow-up*, una riduzione o sospensione della dose di statina e anche, laddove possibile, un *rechallenge* con statina dalle diverse caratteristiche¹²⁻¹³. È stato osservato che l'età avanzata (in particolare >80 anni), il sesso femminile e la costituzione esile aumentano la probabilità di miopatia da statine¹⁴. Anche la fragilità o sottostanti patologie croniche (in particolare l'insufficienza renale ed epatica) possono costituire fattori di rischio non modificabili nei soggetti anziani che, riducendo metabolismo ed eliminazione delle statine, ne aumentano la tossicità. Nella pratica clinica occorre tener presente che la miopatia indotta da statine può causare due conseguenze negative: diminuisce l'aderenza al trattamento anche in caso di modesta sintomatologia e, inoltre, per effetto di dolore o astenia, può compromettere parzialmente o totalmente l'autonomia funzionale del soggetto, con un impatto sfavorevole sulla qualità di vita.

Un fattore addizionale che contribuisce agli EFA in soggetti affetti da cardiopatia ischemica può essere la concomitante assunzione di numerosi farmaci: si stima

che due farmaci possano causare interazioni in 1/5 dei casi, quattro farmaci nel 50% e otto farmaci nella quasi totalità dei casi¹⁵. Questo è particolarmente vero in rapporto all'utilizzo di alcune statine (simvastatina, lovastatina e atorvastatina) che presentano un metabolismo epatico condiviso con altre sostanze a livello del citocromo P450 isoenzima 3A4 (per esempio, fibrati, ciclosporina, macrolidi, antimicotici, calcio-antagonisti, warfarin)¹⁶⁻¹⁷. Sorprendentemente sono disponibili poche indagini relative a questo importante argomento: nello studio PRIMO¹¹ la presenza di terapie concomitanti alle statine era di per sé associata a un incremento borderline dei sintomi muscolari (RR 1,15, $p = 0,081$), mentre l'introduzione recente di un nuovo farmaco è stata identificata come fattore scatenante sintomi muscolari dal 30% dei pazienti.

Vi sono evidenze che il trattamento con inibitori dell'HMG-CoA reduttasi possa aumentare l'incidenza di diabete¹⁸: una recente metanalisi dei trial con statine mostra un incremento di rischio del 9% tra coloro che ne assumono¹⁹ mentre non sembra esistere una chiara associazione a una alterata sensibilità insulinica²⁰. Nel complesso tali dati sembrano di importanza minore e, visto il chiaro beneficio cardiovascolare documentato, non dovrebbero modificare l'attuale pratica clinica.

Qualora il target lipidico non venga raggiunto in monoterapia, sia le linee guida sia l'esperienza clinica indicano l'opportunità di aggiungere un secondo ipocolesterolemizzante, *in primis* ezetimibe. Si tratta di un farmaco che inibisce l'assorbimento del colesterolo (endogeno ed esogeno) a livello dell'orletto a spazzola della mucosa intestinale, riducendo ulteriormente il colesterolo LDL del 20-25% rispetto alla sola terapia con statine²¹. La sua azione non ha effetti sull'assorbimento dei trigliceridi o delle vitamine liposolubili. Recentissimo l'annuncio dei risultati favorevoli ottenuti dallo studio IMPROVE-IT²², che è stato condotto in soggetti con sindrome coronarica acuta recente: in esso l'aggiunta di ezetimibe a simvastatina ha ulteriormente ridotto l'incidenza di eventi cardiovascolari. È dunque consigliato il suo utilizzo nel raggiungimento di target "ambiziosi" di C-LDL, soprattutto in prevenzione secondaria quando maggiore è il rischio CV globale. Altri farmaci utili a

potenziare l'effetto delle statine, o a vicariarle qualora risultino non tollerate, sono i fibrati (in particolare, fenofibrato) il cui beneficio appare particolarmente evidente se all'ipercolesterolemia si associano alti livelli di trigliceridi e basso C-HDL (la cosiddetta dislipidemia aterogena). Anche le resine leganti i sali biliari (colestiramina) e i nutraceutici (fitosteroli, riso rosso fermentato, berberina, fibre solubili eccetera) possono svolgere un effetto ipocolesterolemizzante, sebbene di grado lieve e con significato incerto nel paziente coronaropatico. Infine, nuovi farmaci in corso di sperimentazione potrebbero essere indicati in caso di ipercolesterolemia severa e/o intolleranza alle statine nei soggetti a elevato rischio CV globale: tra essi assumono un particolare significato gli inibitori di PCSK9, proteina che favorisce la degradazione dei recettori LDL²³. Si tratta in particolare di anticorpi monoclonali (evolocumab, alirocumab) in grado di ridurre anche del 40-60% i livelli di C-LDL raggiunti in corso di trattamento con statine.

Si desidera ancora sottolineare un punto molto importante: una volta iniziata la terapia con statine essa va proseguita a lungo, indefinitamente, o almeno fino a 85 anni circa, quando i benefici derivanti dalla loro somministrazione e gli EFA correlati al loro utilizzo e alla polifarmacoterapia propria del soggetto

più anziano devono far considerare con maggior prudenza il loro impiego. Varie evidenze nei soggetti con MCV indicano che l'interruzione precoce della terapia si associa a un'aumentata mortalità per tutti i principali farmaci cardiovascolari ma, in particolare, per le statine (figura 5)²⁴.

Anche l'aderenza al trattamento con statine, cioè la regolarità dell'assunzione di tali farmaci, incide in misura significativa sugli effetti benefici degli interventi di prevenzione. È stato condotto uno studio prospettico in soggetti con recente infarto miocardico, allo scopo di individuare una possibile correlazione tra prescrizione e aderenza ad interventi farmacologici e tasso di mortalità²⁵. L'analisi di database prescrittivi e clinico-amministrativi di tutta la popolazione residente nella provincia di Ferrara valutata per un periodo di tre anni, ha consentito di identificare 1529 soggetti con nuova diagnosi di infarto miocardico, di età media $72,6 \pm 13,0$ anni. Rispetto ai non utilizzatori, gli individui trattati con statine erano più giovani, prevalentemente maschi e più frequentemente assumevano altri farmaci cardiovascolari. Dopo aggiustamento per diverse variabili (età, sesso, coorte, farmacoterapia, comorbidità), la riduzione del rischio di mortalità nel gruppo trattato era pari al 63% nei soggetti non aderenti e al 73% negli aderenti alla terapia rispetto al gruppo dei non trattati, mentre per i soggetti di età superiore a 80 anni era del 57% e 78% rispettivamente.

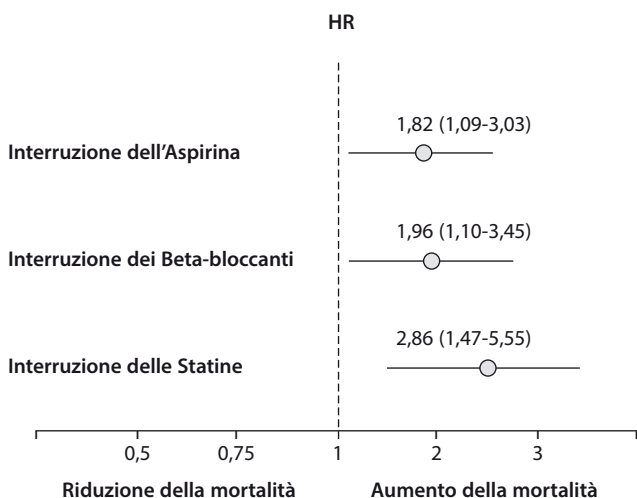


Figura 5 - Rischio relativo (HR, hazard ratio) di mortalità in rapporto alla sospensione delle tre principali terapie mediche introdotte successivamente a una sindrome coronarica acuta; modificata da Ho et al.²⁴

CONCLUSIONI

È stato evidenziato come la riduzione degli eventi cardiovascolari ottenuta attraverso la modificazione dello stile di vita, procedure fisiche (LDL-aferesi) o chirurgiche (bypass ileale parziale) possa essere correlata per la maggior parte alla riduzione dei livelli di C-LDL, in modo analogo e collineare a quanto documentato coi farmaci ipocolesterolemizzanti (figura 1). Il ruolo principe rivestito dalle statine in ambito preventivo è dovuto alla loro elevata efficacia nel ridurre i livelli di C-LDL; gli effetti pleiotropici, cioè quegli ipotetici benefici indipendenti dalla riduzione della colesterolemia, possono rivestire al più un ruolo

marginale, maggiormente evidente con le elevate posologie utilizzate durante la fase acuta di un evento cardiovascolare²⁶⁻²⁷ o in prossimità di una procedura di rivascularizzazione coronarica²⁸.

Bibliografia

1. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364: 937-52.
2. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90.056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366: 1267-78.
3. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1425-35.
4. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 294: 2437-45.
5. CTT Collaborators. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170.000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376: 1670-81.
6. Catapano LA, Reiner Z, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis* 2011; 217S: S1-44.
7. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014; 129(Suppl 2): S1-45.
8. Comunicato congiunto da parte di ANMCO, FIC, SIC e SISA. Nuove linee guida americane 2013 ACC/AHA Guidelines on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk: Confronto con le raccomandazioni EAS/ESC per la gestione delle dislipidemie. *G. Italiano Arterioscler* 2014; 5(1): 5-7.
9. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 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: 2949-3003.
10. McFarlane SI, Muniyappa R, Francisco R, Sowers JR. Pleiotropic effects of statins: lipid reduction and beyond. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1451-8.
11. Bruckert E, Hayem G, Dejager S, et al. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients - The PRIMO Study. *Cardiovasc Drugs Ther* 2005; 19: 403-14.
12. McKenney JM, Davidson MH, Jacobson TA, Guyton JR. Final conclusions and recommendations of the National Lipid Association statin safety assessment Task Force. *Am J Cardiol* 2006; 97[suppl]: 89C-94C.
13. Kundl RW. Agents and mechanisms of toxic myopathy. *Curr Opin Neurol* 2009; 22: 506-15.
14. Schech S, Graham D, Staffa J, et al. Risk factors for statin-associated rhabdomyolysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007; 16: 352-8.
15. Weideman RA, McKinney WP, Bernstein IH. Predictors of potential drug interactions. *Hosp Pharm* 1998; 33: 835-40.
16. Corsini A. The safety of HMG-CoA reductase inhibitors in special populations at high cardiovascular risk. *Cardiovasc Drugs Ther* 2003; 17: 265-85.
17. Bottorff MB. Statin safety and drug interactions: clinical implications. *Am J Cardiol* 2006; 97[suppl], 27C-31C.
18. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359: 2195-207.
19. Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010; 375: 735-42.
20. Baker WL, Talati R, White CM, Coleman CI. Differing effect of statins on insulin sensitivity in non-diabetics: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 87: 98-107.
21. Wierzbicki AS, Doherty E, Lumb PJ, et al. Efficacy of ezetimibe in patients with statin-resistant and statin-intolerant familial hyperlipidaemias. *Curr Med Res Opin* 2005; 21: 333-8.
22. Katsiki N, Theocharidou E, Karagiannis A, et al. Ezetimibe therapy for dyslipidemia: an update. *Curr Pharm Des* 2013; 19: 3107-14.
23. Wilkinson MJ, Davidson MH. Recent developments in the treatment of Familial Hypercholesterolemia: a review of several new drug classes. *Curr Treat Opt in Cardiovasc Med* 2013; 15: 696-705.
24. Ho PM, Spertus JA, Masoudi FA, et al. Impact of medication therapy discontinuation on mortality after myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1842-7.
25. Vigna GB, Zuliani G, Fellin R. Dyslipidemias in the older subject: features, significance and treatment dilemmas. *Clin. Lipidol* 2011; 6: 339-50.
26. Rodés-Cabau J, Tardif JC, Cossette M, et al. Acute effects of statin therapy on coronary atherosclerosis following an acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2009; 104: 750-7.
27. Arnaboldi L, Corsini A. Do structural differences in statins correlate with clinical efficacy? *Curr Opin Lipidol* 2010; 21: 298-304.
28. Patti G, Cannon CP, Murphy SA, et al. Clinical benefit of statin pretreatment in patients undergoing percutaneous coronary intervention. A collaborative patient-level meta-analysis of 13 randomized studies. *Circulation* 2011; 123: 1622-32.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Giovanni B. Vigna
U.O. Medicina Interna Universitaria
Azienda Ospedaliera di Ferrara - Polo di Cona
Via A. Moro 8
44124 Ferrara
Tel.: 0532237019
Fax: 0532239547
E-mail: vgg@unife.it

Acidi grassi trans e rischio cardiovascolare

Trans fatty acids and cardiovascular risk

Antonio Ferrero¹, Tecla Marchese²

¹ SC Cardiologia ASL TO5, CdL Professioni Sanitarie, Università degli Studi di Torino

² Geriatria e Malattie metaboliche, Clinical Co-Investigator, Diabetologia ASL TO5

Abstract

Gli acidi grassi monoinsaturi, molecole di acido grasso contenenti un doppio legame, possono essere distinti, in base alla struttura dei doppi legami all'interno della molecola, in *cis* o *trans* (TFA, *trans fatty acid*). La maggior parte dei grassi insaturi presenti nella dieta è di forma *cis* rispetto alla forma *trans*. Tuttavia, i TFA possono essere generati per via chimica con idrogenazione industriale di oli trasformati in salse da spalmare o per riscaldamento e frittura di oli a temperature elevate. Molti studi sull'uomo indicano che i TFA determinano un aumento di colesterolo LDL e la riduzione di colesterolo HDL, incrementando così il rischio di malattia coronarica (CHD).

Parole chiave: acidi grassi monoinsaturi, acidi grassi trans, colesterolo LDL, malattia coronarica

Monounsaturated fatty acids (MUFA) are fatty acid containing at least one double bond. The position of the hydrogen atoms around the double bond determines the geometric configuration of the MUFA and hence whether it is a *cis* or *trans* isomer. In a *cis* MUFA, the hydrogen atoms are present on the same side of the double bond, whereas in the *trans* configuration, they are on opposite sides (TFA). Most of MUFA fats in the diet is the *cis* form of the *trans* form. However TFA may be generated by chemical hydrogenation of industrial oils processed in sauces or for heating and frying oils at high temperatures. Many studies in humans indicate that TFA, leading to an increase in LDL cholesterol and decrease HDL cholesterol thus increasing the risk of coronary heart disease (CHD).

Key words: monounsaturated fatty acids, trans fatty acids, LDL cholesterol, coronary heart disease

Per comprendere l'impatto degli acidi grassi trans sulla salute in genere e sull'aterosclerosi in particolare, occorre, probabilmente, fare un breve richiamo ad alcune nozioni di biochimica, che, almeno per chi scrive, non sono così scontate.

I lipidi sono sostanze biologiche, solubili in solventi organici e insolubili (o poco solubili) in acqua¹. Sotto questa definizione vengono inclusi molti composti (tabella 1).

La maggior parte dei grassi introdotti con la dieta è rappresentata dai trigliceridi, formati dalla sintesi di una molecola di glicerolo con tre acidi grassi; la differenza fra acidi grassi saturi e insaturi dipende dalla presenza nella molecola (figura 1) di uno o più doppi legami¹⁻².

Gli acidi grassi saturi sono costituiti da una catena di atomi di carbonio (C), il primo dei quali legato a

un atomo di ossigeno (O) con un doppio legame e un gruppo idrossilico (OH) con singolo legame; a questo

Tabella 1 - Classificazione dei principali lipidi

Lipidi contenenti glicerolo	Grassi neutri	Monogliceridi, digliceridi, trigliceridi (o mono, di- e triacilgliceroli), eteri del glicerolo, glicosilgliceridi
	Fosfogliceridi	Fosfatidi, fosfatidilgliceroli e fosfoinositidi
Lipidi non contenenti glicerolo	Sfingolipidi	Ceramidi, sfingomieline, glicosfingolipidi
	Alcoli alifatici e cere	
	Terpeni e steroidi	
	Acidi grassi	



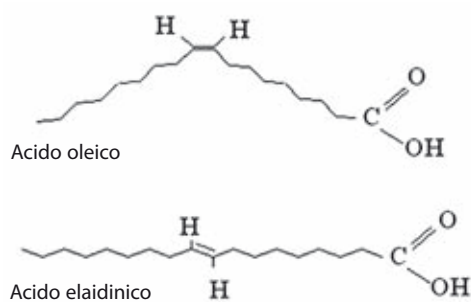


Figura 3 - Configurazione *cis* e *trans*.

Gli acidi grassi *trans* (*trans fatty acid*, TFA) possono essere dannosi proprio in ragione della loro differente geometria; la presenza dei due atomi H sugli opposti versanti della molecola li rende infatti, rispetto alla configurazione *cis*, più rigidi, situazione che conferisce alle sostanze o alle strutture, come le membrane cellulari, minore fluidità ed elasticità e maggiore densità anche a normale temperatura, circostanza che facilita la genesi di complessi solidi dannosi per la struttura vascolare⁶⁻⁷.

La presenza di molecole di acido grasso, con più o meno doppi legami e la loro isomeria *cis* o *trans*, determina il grado di fluidità della sostanza o dell'alimento, che è proporzionale al numero di doppi legami in posizione *cis*; infatti, gli oli vegetali, costituiti in prevalenza da acidi grassi insaturi con configurazione *cis* (acido oleico), si presentano, a temperatura ambiente, allo stato liquido. La configurazione molecolare *trans*, viceversa, conferisce alla sostanza o all'alimento una minore fluidità ed è relativamente rara in natura, ma può essere generata artificialmente, tramite il processo di idrogenazione, allo scopo di aumentare la consistenza dell'alimento, trasformando per esempio un olio in un grasso solido (margarina, salse)⁸⁻⁹.

L'idrogenazione degli oli alimentari viene quindi ampiamente sfruttata dall'industria alimentare, ma anche la semplice esposizione degli acidi grassi polinsaturi a elevate temperature può condurre alla generazione di TFA, oltre, naturalmente, alla trasformazione di acidi grassi insaturi in acidi grassi saturi¹⁰.

I TFA si ritrovano in creme e salse, prodotti da forno, dolci e pani industriali, cracker, torte e biscotti e dopo riscaldamento e frittura di oli. Sono peraltro reperibili in natura nella carne bovina e ovina, generati

durante la ruminazione e la digestione da processi enzimatici di natura batterica¹¹⁻¹².

Esistono in letteratura molte evidenze circa l'effetto proaterogeno dei TFA, mediato dall'incremento dei livelli circolanti di colesterolo LDL e di trigliceridi e dalla riduzione del colesterolo HDL¹³.

Questi effetti sono probabilmente legati a un'azione inibitoria dei recettori PPAR-alfa, che regolano la codifica di alcune apolipoproteine e degli enzimi coinvolti nel controllo del metabolismo lipidico; esistono, inoltre, segnalazioni a proposito di un'interferenza dei TFA con l'assorbimento e l'azione degli acidi grassi omega 3¹⁴.

Una dieta ricca di TFA è inoltre associata a incremento dei livelli ematici di triacilglicerolo (TAG), sostanza con effetto proaterogeno. Sono, inoltre, segnalati effetti dei TFA sulla trasformazione della lipoproteina in Lp(a), costituita da particelle più piccole e dense, di cui sono noti gli effetti proinfiammatori (incremento dei livelli plasmatici di proteina C-reattiva, interleuchina-6 e di TNF-alfa) e gli effetti diretti lesivi sull'endotelio¹⁵⁻¹⁷. Per tali ragioni si ritiene che i TFA possano aumentare il rischio di malattia cardiovascolare in misura anche maggiore rispetto ai grassi saturi e vi sono osservazioni condotte negli USA che hanno correlato la presenza di TFA a un rischio di morte improvvisa tre volte superiore alla media¹⁸.

L'*American Heart Association* consiglia che il consumo di TFA non superi i 2-2,5 grammi al giorno, anche se, come è stato indicato dal FDA, non esistono livelli minimi sicuri di consumo di TFA¹⁹. In Europa il consumo di TFA è piuttosto variabile. Negli anni Novanta l'assunzione media stimata di TFA era tra 1,2 e 6,7 grammi/die negli uomini e tra 1,7 e 4,1 grammi/die nelle donne nei Paesi dell'Europa centrale e nord-occidentale, mentre una minore assunzione di TFA era stata, invece, riscontrata nei Paesi del Mediterraneo. Indagini alimentari più recenti riportano una costante diminuzione dell'assunzione di TFA in molti Paesi della UE, come conseguenza della maggiore diffusione di prodotti caseari a basso contenuto lipidico e alla produzione di creme, salse e prodotti di pasticceria a basso contenuto di TFA²⁰.

Per evitare di assumere i TFA con gli alimenti, non resta che sensibilizzarci e sensibilizzare i nostri

pazienti alla corretta lettura e interpretazione dell'etichetta informativa della composizione dell'alimento, cercando le seguenti "parole chiave": "grassi (o oli) idrogenati", o "grassi parzialmente idrogenati" o, se esplicitato, "grassi trans", in attesa che, come in altri Paesi quali Stati Uniti, Canada e Gran Bretagna, diventi obbligatorio anche da noi dichiarare sull'etichetta la presenza di TFA negli alimenti²¹⁻²³.

Bibliografia

1. Anderson JT, Grande F, Keys A. Hydrogenated fats in the diet and lipids in the serum of man. *J Nutr* 1961; 75: 388-94.
2. De Caterina R. n-3 Fatty acids in cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2011; 364: 2439-50.
3. McNaught AD, Wilkinson A. IUPAC Compendium of chemical terminology (2nd ed.) International Union of Pure and Applied Chemistry, 1997. Retrieved 2007-10-31.
4. Katan MB, Mensink RP, Zock PL. Trans fatty acids and their effect on lipoproteins in humans. *Annu Rev Nutr* 1995; 15: 473-93.
5. Booyens J, Louwrens CC, Katzeff IE. The role of unnatural dietary trans and cis unsaturated fatty acids in the epidemiology of coronary artery disease. *Med Hypotheses* 1988; 25: 175-82.
6. Mensink RPM, Katan MB. Effect of dietary trans fatty acids on high-density and low-density lipoprotein cholesterol levels in healthy subjects. *N Engl J Med* 1990; 323: 439-45.
7. Expert Panel on trans fatty acids and coronary heart disease. Trans fatty acids and coronary heart disease risk. *Am J Clin Nutr* 1995; 62: 655S-708S.
8. Zock PL, Katan MB. Hydrogenation alternatives: effects of trans fatty acids and stearic acid versus linoleic acid on serum lipids and lipoproteins in humans. *J Lipid Res* 1992; 33: 399-410.
9. Martin CA, Milinsk MC, Visentainer JV, Matsushita M, De-Souza NE. Trans fatty acid-forming processes in foods: A review. *Anais da Academia Brasileira de Ciencias* 2007; 79(2): 343-50.
10. Brouwer IA, Wanders AJ, Katan MB. Effect of animal and industrial trans fatty acids on HDL and LDL cholesterol levels in humans – a quantitative review. *PLoS ONE* 2010; 5(3): e9434.
11. Patterson HBW. Hydrogenation. *Sci Lecture Papers Series*, 1998; Retrieved 2007-01-07.
12. Food and nutrition board, institute of medicine of the national academies. Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein, and amino acids (macronutrients). National Academies Press, 2005; p. 423.
13. U.S. Department of Agriculture and U.S. Department of Health and Human Services. Dietary Guidelines for Americans, 2010. 7th Edition, Washington, DC: US Government Printing Office, 2010.
14. Institute of Medicine. Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein, and amino acids. Washington, DC: National Academies Press, 2005.
15. Judd JT, Clevidence BA, Muesing RA, et al. Dietary trans fatty acids: effects of plasma lipids and lipoproteins on healthy men and women. *Am J Clin Nutr* 1994; 59: 861-8.
16. Almendingen K, Jordal O, Kierulf P, Sandstad B, Pedersen JI. Effects of partially hydrogenated fish oil, partially hydrogenated soybean oil, and butter on serum lipoproteins and Lp[a] in men. *J Lipid Res* 1995; 36: 1370-84.
17. Aro A, Jauhainen M, Partanen R, Salminen I, Mutanen M. Stearic acid, trans fatty acids, and dairy fat: effects on serum and lipoprotein lipids, apolipoproteins, lipoprotein(a), and lipid transfer proteins in healthy subjects. *Am J Clin Nutr* 1997; 65: 1419-26.
18. Keys A. Seven Countries: A multivariate analysis of death and coronary heart disease. Cambridge, MA: Harvard University Press, 1980.
19. American Heart Association Nutrition Committee, Lichtenstein AH, Appel LJ, Brands M, et al. Diet and lifestyle recommendations revision 2006: a scientific statement from the American Heart Association Nutrition Committee. *Circulation* 2006; 114(1): 82-96.
20. European Food Safety Authority. Opinion of the Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on trans fatty acids in foods and the effect on human health of the consumption of trans fatty acids. *The EFSA Journal* 2004; 81: 1-49.
21. Joint WHO/FAO Expert Consultation. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases (WHO technical report series 916). World Health Organization, 2003; pp. 81-94; 2011-03-11.
22. Kris-Etherton PM, Innis S, American Dietetic Association, Dietitians of Canada. Position of the American Dietetic Association and Dietitians of Canada: dietary fatty acids. *J Am Diet Assoc* 2007; 107(9): 1599-611.
23. Food Fact Sheet - Cholesterol. British Dietetic Association. Retrieved 3 May 2012.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Antonio Ferrero
Struttura complessa di Cardiologia ASL TO5
Ospedale Santa Croce
Piazza A. Ferdinando, 3
10024 Moncalieri
Tel.: 0116930296
E-mail: antonio.ferrero@unito.it

Riabilitazione cardiologica e home care: le nuove sfide nel management dello scompenso cardiaco cronico

Cardiac rehabilitation and home care: new challenge in heart failure

Vito Maurizio Parato

*UOC Cardiologia a indirizzo riabilitativo, ASUR-Marche, Area Vasta 5
Presidio Ospedaliero "Madonna del Soccorso", San Benedetto del Tronto*

Abstract

Lo scompenso cardiaco è un'affezione cronica con un trend di decisa crescita che costituisce il motivo più frequente di ospedalizzazione in pazienti di età maggiore a 60 anni. A oggi si sa che solo il 35% di questi pazienti sopravvive oltre i cinque anni dalla diagnosi. La riabilitazione cardiologica può rallentare o controllare la progressione di malattia, migliorare i sintomi e promuovere una miglior tolleranza allo sforzo e qualità di vita, con il risultato ultimo di una ridotta mortalità. Nonostante la riabilitazione sia considerata una componente basilare delle cure di pazienti affetti da malattie cardiologiche in Paesi con elevata prevalenza di malattia coronarica e scompenso cardiaco, tuttavia il numero di pazienti che partecipano a programmi di riabilitazione è ancora troppo basso rispetto a quanto atteso. Anche il telemonitoraggio associato a programmi di *home care* apre nuove prospettive di dimissione ospedaliera più sicura e di attenta sorveglianza in pazienti instabili con scompenso cardiaco; tali programmi mostrano inoltre potenziali benefici sulla qualità di vita e sul contenimento dei costi.

Parole chiave: scompenso cardiaco, attività fisica, riabilitazione cardiologica, telemonitoraggio, assistenza domiciliare

Heart Failure (HF) is a chronic and advancing problem constituting the most common reason for hospital stay in patients of over 60 years. Today only 35% of the cardiac failure patients survive up to five years after diagnosis. Rehabilitation can slow down or control the course of heart failure progress, improve the symptoms of the disease, promote exercise tolerance and life quality, and ultimately lead to a decreased mortality. Although cardiac rehabilitation is a basic component of heart patient's care and is considered as a priority in the countries with a high prevalence of coronary heart disease and cardiac failure, the number of patients participating in the rehabilitation program is less than expected even in the developed countries. Tele-Monitoring and Home Care programs for HF patients open new perspectives for the safe discharge of chronically severe patients and intensive surveillance for unstable subjects, and shows potential benefits on patients quality of life and cost containment.

Key words: heart failure, physical activity, cardiac rehabilitation, telemonitoring, home care

INTRODUZIONE

Lo scompenso cardiaco (SC) è una patologia a elevata prevalenza, che colpisce l'1,5-2% della popolazione nel mondo occidentale. Prevalenza e incidenza dello SC aumentano in maniera esponenziale con l'età e i principali determinanti dell'assorbimento di risorse per la sua gestione sono i costi dell'assistenza ospedaliera¹. Attualmente, lo SC è la causa di ricovero

ospedaliero più comune per i pazienti di età superiore a 60 anni² ed è noto che solo il 35% di questi pazienti sopravvive a cinque anni dalla diagnosi³. Si tratta, dunque, di patologia emergente con elevati tassi di mortalità e di gestione clinica. Buona parte dei costi deriva dall'elevato tasso di ri-ospedalizzazione per riacutizzazioni in pazienti che manifestano SC cronico. Non è strano quindi che siano state teorizzate diverse strategie per migliorare la qualità e l'efficacia

del *follow-up* dopo la fase acuta. Già le linee guida della Società Europea di Cardiologia (ESC) del 2008 suggerivano una visita clinica precoce subito dopo la dimissione per rivalutare clinicamente il paziente, identificare gli obiettivi e pianificare la strategia del trattamento e dei controlli⁴.

Tra le strategie di management e trattamento post-acuzie hanno recentemente assunto particolare risalto i programmi di training fisico, anche detti di riabilitazione, e il monitoraggio remoto che consente a sua volta protocolli di *home care*.

RIABILITAZIONE CARDIOLOGICA

Il livello di attività fisica quotidiana è strettamente legato alla qualità della vita dei pazienti affetti da scompenso cardiaco cronico, per i quali l'intolleranza all'esercizio costituisce l'aspetto più rilevante del quadro clinico. Al progredire della malattia, la tolleranza allo sforzo si riduce e le attività quotidiane sono progressivamente limitate rispetto al livello precedente l'insorgenza dei sintomi, fino all'impossibilità, nelle fasi più avanzate, di eseguire anche minimi sforzi in assenza di dispnea e/o astenia. Il legame causale fra livello di attività quotidiana e prestazione fisica è dimostrato dalla maggior disponibilità di potenziale ossidativo muscolare indotta dall'esercizio aerobico nei soggetti sani attivi rispetto a quelli sedentari⁵⁻⁶. Il concetto sin qui esposto, anche se ormai noto da molti anni, costituisce la base razionale della riabilitazione mediante esercizio aerobico dei pazienti affetti da scompenso cardiaco cronico, i quali – limitati progressivamente dai sintomi nelle attività quotidiane – presentano alterazioni strutturali e biochimiche della muscolatura scheletrica sovrapponibili a quelle dei soggetti sani sedentari e decondizionati⁷.

I dati risalenti al 2001, derivanti da una *Cochrane Review*⁸, non hanno documentato tuttavia un impatto favorevole della riabilitazione cardiologica sulla prognosi dei pazienti con scompenso cardiaco. Successivamente, una metanalisi di Piepoli⁹ ha mostrato una significativa riduzione della mortalità in

pazienti affetti da scompenso cronico stabile arruolati in un programma di training fisico. Ma risultati realmente confortanti in favore della riabilitazione sono derivati dalla pubblicazione, nel 2009, dello studio HF-ACTION in cui la riabilitazione cardiologica ha dimostrato finalmente di ridurre sia la mortalità sia la percentuale di ri-ospedalizzazioni nello scompenso cardiaco¹⁰.

In tale studio è stato dimostrato quindi che il training fisico nello SC induce una serie di adattamenti funzionali e strutturali a carico di diversi apparati, che si traducono in miglioramenti emodinamici, ventilatori e metabolici tali da aumentare la capacità funzionale e da consentire una qualità di vita migliore nonché una migliore prognosi.

Sulla base di questi dati, le recenti linee guida sullo scompenso cardiaco assegnano alla riabilitazione un ruolo fondamentale non solo come mezzo per migliorare la qualità di vita e la capacità funzionale, ma anche come intervento favorevole per migliorare la prognosi.

I criteri per l'accesso ai percorsi riabilitativi nei pazienti con scompenso cardiaco secondo le linee guida nazionali di cardiologia riabilitativa e prevenzione secondaria delle malattie cardiovascolari¹¹ possono essere così riassunti:

- pazienti in classe NYHA III-IV;
- pazienti con necessità di valutazione dell'indicazione o della persistenza di indicazione a trapianto cardiaco.

La scelta del tipo di intervento verrà effettuata in base al rischio clinico, alla complessità clinico-assistenziale e al grado di disabilità. In pazienti clinicamente stabili è possibile impostare un'attività fisica più impegnativa, comunque prevalentemente aerobica (al 50-60% del VO_2 massimo) in funzione della capacità funzionale: sedute alla cyclette e/o al *treadmill*, ginnastica respiratoria o calistenica a corpo libero, esercizi di singole masse muscolari¹¹. Durante la fase di instabilità clinica, e comunque in pazienti con scompenso grave che necessitano di terapie infusive, la fase riabilitativa è limitata a esercizi di mobilitazione attiva o passiva al letto, in poltrona, o a brevi percorsi assistiti in camera o in corridoio,

allo scopo di prevenire o contrastare gli effetti del decondizionamento fisico¹¹.

Ghanbari-Firoozabadi¹², in un recente lavoro, ha studiato l'effetto della riabilitazione cardiaca sulla qualità di vita di pazienti con SC. Somministrando il *Life Quality Form SF-36*¹³ prima e dopo il ciclo riabilitativo e in un gruppo campione non sottoposto a trattamento riabilitativo ha notato uno score significativamente più alto nei pazienti sottoposti a riabilitazione. I programmi di riabilitazione, inoltre, migliorano anche l'aderenza alla terapia medica¹⁴.

I modelli di riabilitazione cardiologica più diffusi sono quelli sviluppati a livello ospedaliero da team specializzati e comprendono essenzialmente la forma di *riabilitazione degenziale* per pazienti più complicati, instabili a medio-alto rischio e disabili, e la *riabilitazione ambulatoriale* per pazienti più autonomi, più stabili, a basso rischio e che richiedono minore supervisione¹¹. È quindi nata l'Unità di Riabilitazione Ambulatoriale che eroga interventi rivolti a pazienti che hanno superato la fase acuta della patologia cardiovascolare, che sono a basso rischio di instabilità clinica a riposo o in attività di recupero sotto sforzo e che non hanno necessità di tutela medica e infermieristica per le 24 ore. Esperienze simili sono state realizzate anche in ambito di cardiologia territoriale, come nel caso della Riabilitazione cardiologica del Complesso Socio-Sanitario ai Colli di Padova (ULSS 16).

Tuttavia, nonostante la riabilitazione sia divenuta una componente basilare nel trattamento dello SC nei Paesi occidentali, il numero di pazienti inseriti in programmi riabilitativi è molto più basso di quanto realmente atteso¹.

HOME CARE E TELEMONTITORAGGIO

All'inizio di questo secolo, lo studio TEMISTOCLE¹⁵ documentava che nel nostro Paese il *follow-up* dei pazienti affetti da SC non è sistematico, manca un programma che garantisca continuità assistenziale e un percorso diagnostico-terapeutico integrato tra ospedale e territorio; il 40% dei fattori precipitanti lo

SC cronico sarebbe rimovibile e la mortalità (16%) e la morbilità (45%) a sei mesi dopo un ricovero ospedaliero continuano a essere elevate.

È noto che le tecniche di telemedicina e telemontitoraggio (TM) dei parametri clinici possono contribuire a ridurre le ospedalizzazioni perché creano una continuità assistenziale fra paziente, specialista cardiologo e medico di medicina generale (MMG), promuovono l'autocontrollo della malattia e la *compliance* al trattamento farmacologico; permettono il riconoscimento anche precoce dei segni iniziali di instabilità emodinamica.

In genere, al domicilio del paziente sono monitorati sia i parametri clinici (peso, pressione arteriosa, frequenza cardiaca, saturazione di ossigeno), sia alcuni indici descrittivi dello stato di salute, come score di astenia, dispnea e congestione periferica. I software gestionali permettono poi di impostare limiti soglia che automaticamente attivano segnali di allarme con richiesta di intervento specifico di risposta. Il TM, tuttavia, può portare benefici solo se inserito in un contesto di cura dove al personale dedicato dell'Unità Scompenso si affianca un MMG informato e un paziente che ha ricevuto un'appropriata educazione sulla sua malattia in un programma organizzativo che definisca compiti di controllo e modalità di attivazione dei processi decisionali¹⁶.

Negli ultimi anni sono stati intrapresi numerosi studi per dimostrare che l'applicazione dei nuovi sistemi di *home care* con l'ausilio della telemedicina sono non solo efficaci, ma anche economicamente vantaggiosi.

Nelle ultime e più complete metanalisi e revisioni della letteratura il beneficio appare indiscutibile: una riduzione del 30-35% della mortalità e del 15-20% delle ospedalizzazioni¹⁷⁻¹⁹. Il TM è risultato soprattutto di aiuto nella gestione clinica domiciliare di sottogruppi costituiti da soggetti più gravi ed emodinamicamente instabili, anziani fragili o con problematiche personali o sociali rilevanti tali da rendere difficile l'aderenza al trattamento²⁰. Un'altra serie di studi retrospettivi e la metanalisi di 14 studi randomizzati e controllati (RCT) coinvolgenti 4264 pazienti hanno dimostrato che l'utilizzo di sistemi avanzati di TM e *home care*

sono in grado di ridurre del 21% il rischio di ri-ospedalizzazioni dovute a SC e del 20% la mortalità per tutte le cause²¹. Altri studi retrospettivi hanno fornito risultati simili¹⁹, comprese due recenti metanalisi che hanno riportato, sia in RCT sia in studi di coorte, una riduzione della mortalità in pazienti affetti da SC cronico tra il 17 e il 47% con l'uso della telemedicina a supporto dell'*home care*^{18,22}. Tuttavia, il beneficio non è stato provato in maniera definitiva in studi prospettici e l'ipotesi che TM più *home care* possano contribuire a ridurre in maniera consistente la spesa sanitaria, prevenendo o riducendo le ospedalizzazioni per riacutizzazioni legate allo SC, è tuttora oggetto di discussione.

Le linee guida ESC del 2008 sottolineavano questo aspetto⁴ e, rimandando il giudizio definitivo sul TM ai dati degli RCT in corso, ponevano per il TM un'indicazione in classe di raccomandazione IIb, con livello di evidenza C.

Tuttavia, i risultati in termini di *outcome* (riduzione della mortalità e ospedalizzazione) degli studi *Tele-HF* (*Telemonitoring to Improve Heart Failure Outcomes*)¹⁹ e *TIM-HF* (*Telemedical Interventional Monitoring in Heart Failure*)²³ non sono stati positivi. In questo panorama generale si pone lo studio di Palmieri et al.²⁴ che analizza l'uso del TM più *home care* in pazienti affetti da SC, abitanti in un'area urbana a elevata densità di popolazione italiana. Il risultato principale dello studio è la riduzione del numero medio di ospedalizzazioni dovute a SC rispetto all'anno precedente, ma il campione è esiguo (23 pazienti).

Estremamente interessanti appaiono i risultati del RENEWING HEALTH, pubblicati – per quanto concerne la sola esperienza nel Veneto – nell'anno in corso²⁵. In questo trial multicentrico i pazienti sono stati arruolati nella Regione Veneto (Italia) e in Tessalia (Grecia) e randomizzati (2:1) a monitoraggio remoto (RM) o *usual care* (UC). I criteri di inclusione erano: età ≥65 anni, dimissione ospedaliera per scompenso cardiaco acuto nei tre mesi precedenti e frazione d'eiezione (FE) <40% o >40% con BNP >400 pg/ml (o NTproBNP >1500 pg/ml) durante l'ospedalizzazione. L'*outcome* primario era l'*endpoint* combinato mortalità per tutte le cause e ospedalizzazione per scompenso

cardiaco durante i 12 mesi di *follow-up*. Nel Veneto sono stati arruolati 188 pazienti nel gruppo RM e 97 nel gruppo UC. Il gruppo RM è stato fornito di attrezzature per monitorare la pressione arteriosa, la frequenza cardiaca, una derivazione ECG, la saturazione d'ossigeno periferica e il peso corporeo con fasce di allarmi differenti stabilite da un piano personalizzato. Una *Heart-Station* riceveva i dati di monitoraggio e impartiva ordini dal punto di vista terapeutico e comportamentale. Al *follow-up* dei 9 mesi l'*endpoint* primario è stato raggiunto rispettivamente nel 34,8% dei pazienti in RM e nel 48,6% in UC ($p < 0,04$). Tuttavia i risultati relativi all'intero *trial* clinico non sono ancora stati pubblicati.

Risulta chiaro come TM e *home care* necessitino di un percorso diagnostico-terapeutico integrato tra ospedale e territorio e in questo contesto la cardiologia del territorio gioca un ruolo senza dubbio determinante.

CONCLUSIONI

Nei pazienti affetti da scompenso cardiaco cronico, un intervento di cardiologia riabilitativa integrato, comprendente un programma di modificazione dello stile di vita con inclusi un programma educativo e di autogestione, un programma di esercizio fisico, consigli sulla modifica del regime alimentare, un approccio psicocomportamentale e l'ottimizzazione della terapia farmacologica, si è dimostrato in grado di diminuire il tasso di mortalità globale²⁶.

Allo stesso modo, in casi più compromessi, programmi di monitoraggio remoto a supporto di protocolli a tipo *home care* hanno dimostrato di poter ridurre mortalità e ospedalizzazioni.

È indubbio, tuttavia, che questo nuovo approccio gestionale dello scompenso cardiaco richiede una solida ed efficace integrazione tra cardiologia dell'ospedale e del territorio. Di questo tratta il documento di consenso ANMCO, SIC, SIC Sport, ARCA, GICR dal titolo "La rete per la prevenzione e la riabilitazione cardiovascolare"²⁷. Il documento congiunto afferma che, dal punto di vista organizzativo, le unità opera-

tive di Prevenzione/Riabilitazione Cardiovascolare possono essere inserite in un contesto ospedaliero (di diversa complessità assistenziale) o nel territorio. Inoltre, il documento sancisce che la realizzazione di strutture dedicate alla prevenzione/riabilitazione cardiovascolare può consentire di sviluppare una rete assistenziale per la gestione della patologia cardiovascolare cronica favorendo l'integrazione con le diverse realtà territoriali circostanti, secondo le indicazioni di appropriatezza (vedi "rete del cardiopatico cronico") e di svolgere attività di formazione continua rivolta agli operatori sanitari del territorio, medici specialisti, medici di medicina generale e personale infermieristico.

In un ipotetico modello organizzativo il documento afferma che i presidi ospedalieri, sede di ambulatori dedicati di Cardiologia Riabilitativa e Preventiva, dovrebbero essere *hub* delle strutture ambulatoriali del territorio; allo stesso modo gli ambulatori di Cardiologia del Territorio dovrebbero essere gli *hub* naturali per i medici di medicina generale, i quali completano la rete. Infine, il documento sancisce che sarebbe auspicabile una comunicazione in rete tra le diverse strutture di riabilitazione del territorio, che faciliti l'allocazione dei pazienti sulla base dello sviluppo di specifiche competenze o del livello di complessità²⁷.

È, quindi, evidente come la cardiologia ambulatoriale del territorio assuma in tale nuovo contesto un ruolo fondamentale.

Bibliografia

1. Consensus Conference. Il percorso assistenziale del paziente con scompenso cardiaco. *G Ital Cardiol* 2006; 7(6): 387-432.
2. Wu JR, Chung M, Lennie TA, Hall LA, Moser DK. Testing the psychometric properties of the Medication Adherence Scale in patients with heart failure. *Heart Lung* 2008; 37(5): 334-43.
3. Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MC, et al. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure. The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 2004; 25(18): 1614-9.
4. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J* 2008; 29: 2388-442.
5. Bouchard C, Boulay MR, Simoneau JA, et al. Heredity and trainability of aerobic and anaerobic performance: an update. *Sports Med* 1988; 5: 69-73.
6. Saltin B, Blomqvist G, Mitchell JH, et al. Response to exercise after bed rest and after training. A longitudinal study of adaptive changes in oxygen transport and body composition. *Circulation* 1968; 38(Suppl VII): VII1-VII78.
7. Drexler H, Riede U, Munzel T, et al. Alterations of skeletal muscle in chronic heart failure. *Circulation* 1992; 85: 1571-9.
8. Jolliffe JA, Rees K, Taylor RS, et al. Exercise-based rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (1): CD001800.
9. Piepoli MF, Davos C, Francis DP, Coats AJ; ExTraMATCH Collaborative. Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH). *BMJ* 2004; 328(7433): 189.
10. O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, et al, for the HF-ACTION Investigators. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 301: 1439-50.
11. Agenzia per i Servizi Sanitari Regionali. Linee guida nazionali su cardiologia riabilitativa e prevenzione secondaria delle malattie cardiovascolari. *Monaldi Arch Chest Dis* 2006; 66: 81-116.
12. Ghanbari-Firoozabadi M, Rahimianfar AA, Reza Vafaii Nasab M, et al. A study of the effect of cardiac rehabilitation on heart failure patients' life quality. *J Med Life*, 2014; 7(1): 51-4.
13. Mehraban D, Naderi G, Salehi M. Development of SF-36 questionnaire in the measurement of quality of life in patients on renal replacement therapy in Iran. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2003; 14: 15-7.
14. Wu JR, Chung M, Lennie TA. Testing the psychometric properties of the Medication Adherence Scale in patients with heart failure. *Heart Lung* 2008; 37: 334-43.
15. Di Lenarda A, Scherillo M, Maggioni AP, et al, for the 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.
16. Maric B, Kaan A, Ignaszewski A, Lear SA. A systematic review of telemonitoring technologies in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2009; 11: 506-17.
17. Polisen J, Tran K, Cimon K, et al. Home telemonitoring for congestive heart failure: a systematic review and meta-analysis. *J Telemed Telecare* 2010; 16: 68-76.
18. Klersy C, De Silvestri A, Gabutti G, Regoli F, Auricchio A. A meta-analysis of remote monitoring of heart failure patients. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 1683-94.
19. Chaudhry SI, Phillips CO, Stewart SS, et al. Telemonitoring for patients with chronic heart failure: a systematic review. *J Card Fail* 2007; 13: 56-62.
20. Mortara A, Oliva F, Di Lenarda A. Prospettive della telemedicina e del monitoraggio mediante dispositivi nel paziente con scompenso cardiaco cronico: luci e ombre. *G Ital Cardiol* 2010; 11(5 Suppl 2): 335-375.
21. Clark RA, Inglis SC, McAlister FA, Cleland JG, Stewart S. Telemonitoring or structured telephone support programmes for patients with chronic heart failure: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007; 334: 942.
22. Inglis SC, Clark RA, McAlister FA, et al. Structured telephone support or telemonitoring programmes for patients with chronic heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (8): CD007228.
23. Koehler F, Winkler S, Schieber M, et al.; Telemedical Interventional Monitoring in Heart Failure Investigators. Impact of remote telemedical management on mortality and hospitalizations in ambulatory patients with chronic heart failure: the Telemedical Interventional Monitoring in Heart Failure Study. *Circulation* 2011; 123: 1873-80.

24. Palmieri V, Pezzullo S, Lubrano V, et al. Telemetria per il controllo domiciliare della pressione arteriosa, della frequenza cardiaca e della saturimetria di ossigeno nello scompenso cardiaco: impatto sulle ospedalizzazioni in un contesto non sperimentale. *G Ital Cardiol* 2011; 12: 829-36.
25. Giacomelli S, Marcon C, Penzo M, et al. Impatto clinico del telemonitoraggio nello scompenso cardiaco cronico: il progetto Renewing health. *G Ital Cardiol* 2014; 15(suppl 2-4): e65.
26. Whellan DJ, Shaw LK, Bart BA, et al. Cardiac rehabilitation and survival in patients with left ventricular systolic dysfunction. *Am Heart J* 2001; 142: 1606-10.
27. Mureddu GF, Novo S, et al. La rete per la prevenzione e la riabilitazione cardiovascolare. *G Ital cardiol*, 2009; 10(Suppl 3-6): 31S-37S.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Vito Maurizio Parato
 UOC Cardiologia - Ospedale
 "Madonna del Soccorso"
 Via Manara 3-7
 63074 San Benedetto del Tronto (AP)
 Tel.: 0735793363
 Fax: 0735793363
 E-mail: vitomaurizio.parato@sanita.marche.it

La gestione del rischio cardiovascolare nel paziente oncologico

The management of cardiovascular risk in cancer patients

Giorgio Locci

Unità Operativa Complessa di Cardiologia,
Ospedale Oncologico Regionale A. Businco – ASL, Cagliari

Abstract

Gli agenti terapeutici in grado di causare danno cardiaco nei pazienti neoplastici sono rappresentati dalle terapie ormonali, dalla radioterapia, dalla chemioterapia tradizionale e dalle terapie biologiche (*target therapy*). Le terapie ormonali utilizzate nei pazienti neoplastici includono gli inibitori dell'aromatasi e gli analoghi GnRH (inibitori ipotalamici con effetti antianδροgeni); i primi possono alterare il profilo lipidico, mentre i secondi possono favorire una sindrome metabolica, aumentando il rischio di cardiopatia ischemica. La radioterapia oncologica causa danno cardiaco quando indirizzata all'emitore sinistrale, con possibilità di patologia pericardica, miocardica, coronarica e valvolare. Le antracicline, gli agenti alchilanti, i taxani, gli anticorpi monoclonali e gli inibitori della tirosinasi possono, in differente misura, promuovere una disfunzione ventricolare sinistra e una riduzione della frazione di eiezione. Aritmie ipocinetiche, in particolare bradicardia, possono essere secondarie all'uso dei taxani (paclitaxel), mentre il triossido di arsenico e le piccole molecole tirosinasi inibitrici (TKI), come il dasatinib, il lapatinib e il nilotinib, possono incrementare il QT, predisponendo ad aritmie ventricolari. Un'ipertensione arteriosa può verificarsi con gli inibitori dell'angiogenesi, come l'anticorpo monoclonale bevacizumab, o con le piccole molecole TKI, sorafenib e sunitinib. Una serie di agenti chemioterapici è implicata nella predisposizione a sindromi coronariche acute. Gli agenti più frequentemente responsabili sono il 5-fluorouracile e la capecitabina. Sindromi coronariche acute sono anche riportate con i taxani e il bevacizumab, erlotinib e sorafenib. Molti agenti chemioterapici possono causare tromboembolismo arterioso e venoso (cisplatino, carboplatino, gemcitabina, inibitori dell'angiogenesi – come lenalidomide, talidomide, vorinostat –, piccole molecole TKI, come erlotinib, e l'anticorpo monoclonale bevacizumab). Per la diagnosi precoce della cardiotossicità, il dosaggio della troponina I ha dimostrato di possedere buona accuratezza nella previsione della disfunzione cardiaca con molti mesi di anticipo. Tra i metodi di *imaging*, l'ecocardiografia, associata a Doppler tissutale, l'eco tridimensionale e lo *Speckle Tracking* sono tecniche fondamentali. La risonanza magnetica, anche se scarsamente accessibile, rappresenta il *gold standard* per lo studio del ventricolo sinistro.

Parole chiave: rischio cardiovascolare, oncologia, terapie anticancro, chemioterapia, cardiotossicità, terapie biologiche

The causes of therapy related cardiac damage in cancer patients are represented by hormonal therapies, by radiotherapy, by traditional chemotherapy and biological therapies (*target therapy*). Hormonal therapies used in cancer patients include aromatase inhibitors and GnRH analogs (hypothalamic inhibitors with antiandrogenic effect); the former may alter the lipids profile and the latter may favor a metabolic syndrome with increased ischemic heart disease. Oncological radiotherapy determines cardiac damage when targeted to left hemithorax, with chances of pericardial, myocardial, coronary and valvular damage. The anticancer therapies containing anthracyclines, alkylating agents, taxanes, monoclonal antibodies and tyrosin-kinasis inhibitors can, in different percentages, encourage left ventricular dysfunction and reduction of ejection fraction. We may also have hypokinetic arrhythmias, especially bradycardia, with the use of taxanes (paclitaxel) and electrocardiographic alterations as long QT, with predisposition to severe ventricular arrhythmias with the use of arsenic trioxide or with tyrosin kinase inhibitor (TKI)-Small Molecules inhibitors such as dasatinib, lapatinib and nilotinib. Severe high blood pressure may occur with the use of angiogenesis inhibitors such as the monoclonal antibody bevacizumab or with the TKI-Small Molecules inhibitors sorafenib and sunitinib. There are also a number of chemotherapeutic agents that can lead to acute coronary syndrome (ACS). Among these, the ones most frequently responsible are 5-fluorouracil and capecitabine. ACS are also reported with the use of taxanes and bevacizumab, erlotinib and sorafenib. A series of chemotherapeutic agents can promote venous and arterial generalized thromboembolism, among these, the agents most frequently responsible are cisplatin, carboplatin, gemcitabine and angiogenesis inhibitors such as lenalidomide, thalidomide, vorinostat (deacetylase histone inhibitor) and among the TKI-Small Molecules erlotinib and the monoclonal antibody bevacizumab. For the early detection of cardiotoxicity we can perform the dosage of troponin I, that can predict left ventricular dysfunction several months before. Among the imaging methods is fundamental the pulsed-wave tissue Doppler

echocardiography, recently joined by 3D echo and Strain and Speckle Tracking. Magnetic Resonance Imaging with and without gadolinium poses itself as the gold standard for the study of the left ventricle, even if it is an expensive and not very accessible method.

Key words: cardiovascular risk, cancer patients, anticancer therapies, chemotherapy, cardiotoxicity, biological therapies

INTRODUZIONE

Le terapie antitumorali tradizionali sono per definizione citotossiche e poco selettive. Oggi, con l'uso sempre più frequente delle terapie biologiche (*target therapy*), le remissioni o "cronicizzazioni" delle malattie oncologiche ed ematologiche sono sempre più frequenti.

Inoltre, con l'evoluzione della diagnostica strumentale, la percentuale di diagnosi precoce della malattia oncologica e la gestione delle complicanze della chemioterapia permettono al paziente una sopravvivenza decisamente più lunga rispetto a un passato relativamente recente. Pertanto, con l'aumento dell'armamentario terapeutico antitumorale, i cardiologi, gli internisti, i geriatri e i medici di famiglia si trovano spesso a gestire pazienti trattati con i più disparati schemi di chemioterapia o terapia biologica potenzialmente cardiotossica.

Diventa quindi un'esigenza imprescindibile, in assenza di trattati organici o di linee guida tratte da *trial* condotti secondo l'EBM, avere una panoramica dello stato dell'arte sulla "cardioncologia" per un livello di conoscenza di base che permetta di orientarsi in un settore superspecialistico come questo.

La gestione del paziente oncologico chemiotrattato oggi deve essere spesso condivisa dal cardiologo e dall'oncologo con cui è necessario confrontarsi per integrare un percorso clinico-diagnostico e terapeutico.

Le possibili cause di danno cardiaco correlato alla terapia nel paziente oncologico sono rappresentate da:

- terapie ormonali;
- radioterapia;
- chemioterapia tradizionale;
- terapie biologiche (*target therapy*).

La cardiotossicità indotta dalla chemioterapia e dalla *target therapy* è multifattoriale e si può manifestare con:

- riduzione della frazione di eiezione (FE) e/o insufficienza cardiaca;
- ipertensione arteriosa;
- QT lungo e aritmie (ipercinetiche, bradicardia e blocchi AV);
- tromboembolismo arterioso e/o venoso;
- ischemia miocardica.

TERAPIE ORMONALI

La terapia ormonale gioca un ruolo importante nel trattamento del carcinoma della mammella, dell'endometrio e della prostata. Si usano farmaci inibitori dell'aromatasi come l'anastrozolo (Arimidex), il letrozolo (Femara) e l'exemestane (Aromasin), che determinano un effetto antiestrogenico per blocco della sintesi, con un effetto favorevole nel tumore della mammella e dell'endometrio. Come effetto non voluto favoriscono un'alterazione dell'assetto lipidico con una maggior possibilità di cardiopatia ischemica¹⁻².

Gli GnRH analoghi (inibitori ipotalamici con effetto antiandrogenico) come la triptorelina (Decapeptyl), leuprolide (Enantone), buserelin (Suprefact) vengono usati prevalentemente nel tumore prostatico e determinano, come effetto non voluto, un quadro "simil sindrome metabolica" con un aumentato rischio di infarto miocardico e morte improvvisa. Al contrario, il tamoxifene, antiestrogeno antirecettore, usato nel tumore della mammella, favorisce – per il suo effetto estrogenico parziale – l'aumento dell'HDL e la riduzione dell'LDL-colesterolo con un effetto protettivo nei confronti della cardiopatia ischemica. Determina però, a causa del suo effetto antiestrogeno prevalente che interferisce con i processi coagulativi, un aumento considerevole delle tromboembolie e, in particolare, dell'embolia polmonare e delle trombosi venose profonde³⁻⁵.

RADIOTERAPIA

La radioterapia, in grado di interferire con il sistema cardiovascolare, in oncologia viene usata prevalentemente nel trattamento del linfoma di Hodgkin e del tumore della mammella. I fattori di rischio che favoriscono il danno cardiaco da radioterapia sono:

- una dose totale >30-35 Gy;
- una dose per volta > 2 Gy;
- largo volume di irradiazione toracica e in particolare dell'emitore di sinistra;
- giovane età;
- lungo tempo dall'esposizione;
- uso di chemioterapia;
- terapia endocrina o trastuzumab;
- presenza di altri fattori di rischio cardiovascolare come diabete, ipertensione, dislipidemia, obesità, fumo eccetera⁶.

La radioterapia toracica (prevalentemente quella all'emitore sinistro) può causare una flogosi acuta del pericardio, con o senza versamento, evento frequente ma spesso asintomatico, oppure una flogosi cronica con spiccata fibrosi che può evolvere in pericardite costrittiva. Può essere interessato il miocardio con possibilità di necrosi delle miocellule e fibrosi interstiziale, specie della sezione sinistra, con un quadro di tipo miocarditico e possibilità di disfunzione ventricolare e/o insufficienza cardiaca.

Durante radioterapia possono essere "colpite" le valvole sinistre, la mitrale e l'aortica, con fibrosi dei veli valvolari e possibile evoluzione verso quadri di stenoinufficienza valvolare.

Le arterie coronarie possono presentare lesioni simili a quelle aterosclerotiche dei vasi più esposti alle radiazioni (arteria discendente anteriore e coronaria destra), con possibilità di insorgenza di cardiopatia ischemica talvolta con una latenza anche di 10-15 anni dall'irradiazione⁷⁻⁸.

La radioterapia può danneggiare anche il sistema di conduzione e il sistema nervoso autonomo cardiaco, con fibrosi interstiziale e alterazioni funzionali, con conseguente insorgenza di blocchi atrioventricolari, blocchi di branca, bradicardia, riduzione della perce-

zione del dolore o persistente tachicardia con scarsa modulazione respiratoria della frequenza cardiaca⁹.

Attualmente le nuove tecnologie radioterapiche, dopo chirurgia conservativa, riducono nella maggioranza dei casi a non più del 5% l'area cardiaca coinvolta nel campo di irradiazione con una riduzione notevole dei rischi¹⁰⁻¹¹.

CHEMIOTERAPIA TRADIZIONALE E NUOVE TERAPIE MIRATE

La cura delle neoplasie maligne è ancora basata sull'impiego di farmaci chemioterapici citotossici, la cui azione mira direttamente a danneggiare il DNA o a inibire la duplicazione cellulare provocando la morte sia delle cellule tumorali sia delle cellule normali in fase di replicazione. La mancanza di specificità d'azione dei chemioterapici è la causa della loro considerevole tossicità e si manifesta generalmente con mielosoppressione, mucosite, alopecia, astenia, neuropatie, nefrotossicità, manifestazioni gastroenteriche e alterazioni delle funzioni cardiache. Questo bagaglio di effetti indesiderati non è sempre controbilanciato da una soddisfacente remissione della malattia neoplastica, soprattutto nei tumori solidi in fase avanzata, che rimangono incurabili e con limitate possibilità di sopravvivenza a lungo termine. L'utilizzo di farmaci che agiscono su recettori cellulari specifici, definita *target therapy*, ha migliorato la prognosi dei tumori sia solidi sia ematologici, favorendo spesso anche una cosiddetta loro "cronicizzazione". Il recettore HER-EGFR (*human epidermal growth factor receptor*) fa parte di un'ampia famiglia di recettori presenti sulla superficie cellulare. Le cellule tumorali che iper-esprimono il recettore HER-EGFR tendono a essere più aggressive e la sopravvivenza dei pazienti risulta diminuita. Questi recettori, qualora stimolati da fattori di crescita, sono coinvolti nell'accrescimento, replicazione e differenziazione cellulare. Quando il recettore è stimolato il risultato è l'attivazione della cascata delle tirosin-chinasi intracellulari; ne consegue un meccanismo di trasduzione del segnale nel quale sono coinvolti diversi passaggi metabolici intracellulari che

portano alla proliferazione cellulare e si correlano con lo sviluppo tumorale. Le terapie mirate (*target therapy* o terapie biologiche) vanno a interagire sia con i recettori di superficie cellulare sia con le molecole trasduttrici del segnale a livello intracellulare che sono le tirosin chinasi (TK). Si hanno sostanzialmente due categorie di molecole nell'ambito delle terapie biologiche: gli anticorpi monoclonali (come il trastuzumab e il bevacizumab) e le piccole molecole tirosinkinasi inibitrici (TKI). Alcuni anticorpi monoclonali possono inibire anche la formazione di nuovi vasi, che favoriscono la crescita del tumore, interagendo con il recettore *vascular endothelial growth factor* (VEGF). La riduzione della crescita di nuovi vasi impedisce la crescita tumorale e le metastasi. I recettori per i fattori di crescita e le vie di trasduzione del segnale intracellulare rappresentano il bersaglio della maggior parte dei nuovi farmaci biologici. Le piccole molecole (inibitori delle TK) agiscono sulla parte intracellulare del recettore HER-EGFR, mentre gli anticorpi monoclonali sono attivi farmacologicamente sulla porzione extracellulare (*external domain*) del recettore. L'azione delle piccole molecole orali (TKI) è meno selettiva e si esplica su un numero più elevato di tirosinkinasi appartenenti a cellule del corpo umano, così come su specifiche tirosin chinasi dell'EGFR tumorale. Questa minore selettività può causare un danno alle cellule sane dell'organismo e contribuire all'insorgenza di eventi avversi che sono, insieme agli anticorpi monoclonali, prevalentemente a livello cardiovascolare.

TERAPIA ANTINEOPLASTICA E DISFUNZIONE VENTRICOLARE SINISTRA

Le chemioterapie in oncologia vengono prescritte come:

- adiuvanti, dopo asportazione macroscopica del tumore, per eliminare eventuali micrometastasi;
- neoadiuvanti, prima della chirurgia, per ridurre la massa di tumori localmente avanzati;
- curative, per curare tumori inoperabili o metastatici o per emolinfopatie;
- palliative, per controllare progressione e/o sintomi di tumori inoperabili, metastatici, recidivanti.

I farmaci antitumorali che determinano più frequentemente cardiotossicità, che si manifesta con disfunzione ventricolare sinistra, sono le antracicline, gli agenti alchilanti, i taxani, gli anticorpi monoclonali e i tirosinchinasi inibitori (tabella 1). Il rischio cardiovascolare correlato alla chemioterapia è paragonabile ai fattori di rischio maggiori per lo scompenso cardiaco;

Tabella 1 - Farmaci antitumorali potenzialmente cardiotossici

Antibiotici antraciclinici

Doxorubicina
Epirubicina
Idarubicina

Antibiotici non antraciclinici

Bleomicina
Mitoxantrone
Mitomicina C

Agenti alchilanti

Ciclofosfamide-Ifosfamide

Agenti antimetaboliti-fluoropirimidinici

5-FU-Capecitabina

Agenti antimicrotubuli-taxani

Paclitaxel-Docetaxel (taxotere)

Analoghi del platino

Cis-Platino

Anticorpi monoclonali diretto vs rec. TK

Trastuzumab (Herceptin)
Bevacizumab (Avastin)

Inibitori della tirosin chinasi – piccole molecole

Dasatinib (Sprycel)
Nilotinib (Tasigna)
Imatinib (Gleevec)
Lapatinib (Tikerb)
Sunitinib (Sutent)
Sorafenib (Nexavar)
Erlotinib (Tarceva)

Inibitore dell'istone acetilasi

Vorinostat (Zolinza)

Inibitore proteasoma

Bortezomid (Velcade)

Miscellanea

Arsenico Trioxide (Trisenox)

infatti la chemioterapia è inquadrabile nello stadio A dello scompenso cardiaco.

I meccanismi con cui i chemioterapici e i farmaci biologici determinano alterazione della funzione miocardica fino al quadro dello scompenso cardiaco sono fondamentalmente di due tipi. Il primo tipo è caratterizzato da danno miocardico istologicamente evidente e irreversibile; il secondo tipo è un danno funzionale, istologicamente non evidente, e quindi reversibile.

Il primo tipo, irreversibile, è favorito prevalentemente dalle antracicline e dai chemioterapici correlati come il mitoxantrone, la ciclofosfamide e altri; il secondo tipo, reversibile, è favorito principalmente dall'anticorpo monoclonale trastuzumab e dagli inibitori delle tirosinchinasi, come il sunitinib e il lapatinib¹²⁻¹³.

Il meccanismo d'azione delle antracicline è rappresentato da:

- intercalazione nel DNA con modificazioni della topoisomerasi II con blocco della sintesi di acidi nucleici;
- accumulo di radicali liberi (ROS) che, in presenza di ioni ferrosi, determinano danno di membrana e anche alterazione del metabolismo del calcio;
- inattivazione degli inibitori delle metalloproteinasi con formazione di collagene patologico e formazione di fibrosi cardiaca e quindi alterazione della fase diastolica;
- disallineamento dei cardiomiociti e morte dei cardiomiociti per apoptosi con secondaria disfunzione sistolica.

La cardiotossicità da antracicline è funzione del tempo di insorgenza: può essere acuta, quando avviene entro due settimane dal trattamento, manifestandosi con alterazioni elettrocardiografiche, aritmie, angina, miopericardite; questa forma è solitamente reversibile. Può essere cronica precoce, quando insorge entro un anno, o tardiva, quando insorge oltre un anno e determina disfunzione ventricolare sinistra, dapprima diastolica e poi sistolica, sintomatica o meno ed è, frequentemente, irreversibile se non trattata e riconosciuta precocemente. Il rischio di cardiotossicità delle antracicline è correlato a numerose variabili:

- modalità di somministrazione (rapida);
- dose cumulativa;
- età estreme del soggetto (età pediatrica o superiore ai 65 anni);
- presenza di cardiopatie preesistenti e di fattori di rischio cardiovascolare;
- radioterapia concomitante;
- obesità;
- sesso femminile;
- predisposizione genetica;
- associazione con altri farmaci antitumorali come agenti alchilanti, taxani o trastuzumab.

L'aspetto più rilevante, valutato negli anni, della cardiotossicità da antracicline (in particolare doxorubicina) è stato ed è senza dubbio la dose totale somministrata. Infatti, in un lavoro del 1979, Van Hoff¹⁴ ha stimato il 3% di tossicità al raggiungimento della dose di 400 mg/m² di superficie corporea, il 7% con 550 mg/m² e il 18% con 700 mg/m². In un lavoro più recente del 2003, Swain¹⁵ ha rilevato che con 400 mg/m² si aveva il 5% di cardiotossicità, con 550 mg/m² il 26% e con 700 mg/m² addirittura il 48% di incidenza di cardiotossicità.

Per ridurre la tossicità da antracicline sono state elaborate modificazioni farmacocinetiche degli agenti (incapsulazione liposomiale), modifiche chimiche strutturali con molecole derivate dalla doxorubicina (come la epiadriamicina), modificazione del regime infusionale che permettessero la riduzione dei livelli plasmatici, chelazione del ferro tramite dexrazoxane, uso di farmaci cardioprotettivi come enalapril, carvedilolo, nebivololo, in profilassi o in terapia.

La doxorubicina liposomiale presenta una ridotta cardiotossicità rispetto alla doxorubicina in quanto la diversa formulazione determina il lento rilascio del farmaco a cui conseguono concentrazioni plasmatiche ridotte e l'accumulo selettivo nei tessuti con vasi ad aumentata permeabilità endoteliale, come quelli tumorali, con minore esposizione dei tessuti sani, come il cuore.

La disfunzione ventricolare sinistra associata alla chemioterapia è causata più frequentemente dalle antracicline con un'incidenza, come già segnalato, in

funzione della dose somministrata per metro² di superficie corporea: mentre per la doxorubicina l'incidenza media è del 3-26%, con il suo analogo epirubicina è del 3,3% e con l'idarubicina del 5-18%.

Tra i farmaci antitumorali più usati vi sono gli agenti alchilanti che determinano danno miocardico con un meccanismo d'azione caratterizzato da un danno diretto sull'endotelio, da emorragia interstiziale ed edema miocardico, da formazione di microemboli intracapillari e da possibilità di vasospasmo e danno ischemico miocardico. Il capostipite di questa famiglia è la ciclofosfamide che determina cardiotossicità nel 7-28% dei pazienti, con manifestazioni cliniche comprendenti pericarditi asintomatiche, miopericarditi, disfunzione ventricolare sinistra, insufficienza cardiaca e possibilità di infarto miocardico. Questi effetti si possono avere con una dose somministrata >150 mg/kg e >1,5 g/m²/die. Le alterazioni descritte sono spesso reversibili.

L'ifosfamide, altro agente alchilante, favorisce l'insufficienza cardiaca nel 17% dei casi; essa si manifesta entro una-quattro settimane ed è correlata alla dose somministrata (≥12,5 g/m²). Una pericardite, anche se rara, può essere associata con l'uso della citarabina (ARA-C), che viene impiegata nelle leucemie mieloidi acute e nei linfomi.

Altri farmaci in grado di indurre cardiotossicità e disfunzione ventricolare sinistra con riduzione della FE sono i taxani, come il docetaxel (Taxotere; 2,3-8%); gli anticorpi monoclonali, come il trastuzumab (Herceptin; 2-28%) e il bevacizumab (Avastin; fino al 3%); le piccole molecole tirosinkinasi inibitori, come il dasatinib (Sprycel; fino al 4%), l'imatinib (Gleevec; fino al 1,7%), il lapatinib (Tikerb; fino al 2,2%), il sunitinib (Sutent; dal 2,7 all'11%); l'inibitore del proteasoma bortezomib (Velcade; dal 2 al 5%); l'antimetabolita clotarabine (Clolar; fino al 27%)¹⁶.

Le tirosinkinasi intracellulari hanno un ruolo centrale nella trasduzione di segnali extracellulari mediati da recettori che regolano la funzione cellulare e l'apoptosi. I recettori cellulari delle cellule sane e tumorali hanno una porzione extracellulare come per i recettori HER (1,2,3,4) e una intracellulare in rapporto alle piccole molecole tirosinkinasi (TK).

Il trastuzumab (Herceptin) è un anticorpo monoclonale diretto contro la porzione extracellulare del recettore HER2; la porzione intracellulare contiene una tirosinkinasi che blocca il funzionamento di HER2 e favorisce così la morte della cellula neoplastica. Si trova iperespresso in circa il 20% delle donne affette da tumore della mammella. Il trastuzumab, aggiunto alla chemioterapia citotossica, ha favorito la risposta positiva sia nel carcinoma metastatico sia in terapia adiuvante, con possibilità di risposte complete nel 50% dei casi nel *setting* neoadiuvante. Se associato a regimi contenenti antracicline, determina cardiotossicità con disfunzione ventricolare sinistra nel 27% dei casi (oltre 75 anni la disfunzione ventricolare sinistra può arrivare al 35%) e scompenso cardiaco di classe NYHA III-IV nel 16% dei casi.

La cardiotossicità da trastuzumab è differente da quella indotta dalle antracicline, in quanto in genere reversibile¹⁷⁻¹⁸. Il danno delle antracicline può essere slatentizzato dal trastuzumab in quanto questo agente blocca il recettore HER2 che fisiologicamente è deputato all'attivazione dei meccanismi di difesa e di "sopravvivenza" della cellula danneggiata dal pretrattamento.

Il lapatinib (Tykerb) è una piccola molecola (TK inibitore) che quindi agisce a livello intracellulare determinando inibizione reversibile della TK sia di HER1 che di HER2. È utilizzata nel trattamento del carcinoma mammario metastatico HER2+ pretrattato con trastuzumab. Ha una bassa incidenza di cardiotossicità (disfunzione ventricolare sinistra nel 1,6% dei casi), solitamente asintomatica e reversibile, indipendente dalla precedente somministrazione di trastuzumab. Il lapatinib può anche causare QT lungo nel 16% dei casi con possibilità di gravi aritmie ventricolari correlate¹⁹.

TERAPIA ANTINEOPLASTICA E ISCHEMIA MIOCARDICA E/O ARITMIE

Gli agenti antimetaboliti cardiotossici in grado di favorire ischemia miocardica e aritmie cardiache sono il 5-fluorouracile (Aduvicol) e la capecitabina (Xeloda).

Ischemia cardiaca e aritmie sono segnalate dall'1 al 68% dei casi con il 5-fluorouracile e dal 3 al 9% con la capecitabina (più frequente con somministrazioni in infusione continua rispetto a quelle in bolo). La patogenesi delle alterazioni cardiache determinate da questi due chemioterapici può essere spiegata dalla possibilità di favorire trombosi arteriosa coronarica, arteriti e spasmo delle coronarie.

Dal punto di vista clinico, gli antimetaboliti possono causare alterazioni elettrocardiografiche asintomatiche e sintomatiche, come dolore toracico, infarto miocardico, aritmie cardiache, embolia polmonare e, raramente, scompenso cardiaco, shock cardiogeno e morte improvvisa.

Tra i taxoli, farmaci antimicrotubuli, il paclitaxel (Taxol) può determinare bradicardia (dallo 0,1 al 31% dei casi), solitamente reversibile, raramente bradiaritmia e blocchi A-V. Ischemia miocardica è stata segnalata nel 5% dei trattati, forse a causa del legame con il suo veicolo cremophor EL (olio di ricino poliossietilato).

Il docetaxel (Taxotere) può provocare, oltre a una disfunzione ventricolare sinistra (2,3-8% dei casi), ischemia miocardica nell'1,7% e una sindrome da ritenzione idrica che non deve essere scambiata per uno scompenso cardiaco: è ridotta dalla utilizzazione di steroidi ed è riconducibile al polisorbato 80, con cui il docetaxel è formulato, che altera la permeabilità delle membrane cellulari.

Il cisplatino, oltre a nefrotossicità, ototossicità e neurotossicità, può favorire eventi tromboembolici venosi e arteriosi (circa 8% dei casi). Con il suo uso sono stati riportati casi di infarto miocardico, disturbi del ritmo e ipertensione arteriosa. Sembra che il meccanismo della sua tossicità sia correlato all'attivazione e aggregazione delle piastrine, all'alterazione dell'integrità delle cellule endoteliali, all'aumento dei livelli del fattore di Von Willebrand al vasospasmo indotto dall'ipomagnesemia e alla sua attività antiangiogenica. L'ipertensione arteriosa sembra favorita dalla sua nefrotossicità e dalla necessità di iperidratazione per ridurla. Le aritmie possono essere causate dalle alterazioni elettrolitiche²⁰.

In generale, i chemioterapici in grado di causare

ischemia miocardica sono: gli antimetaboliti (capecitabina: Xeloda; 3-9%); 5-fluorouracile (Adrucil: 1-68%); gli agenti antimicrotubuli (paclitaxel – Taxol: 1-5%; docetaxel – Taxotere: 1,7%); gli anticorpi monoclonali tirosinkinasi inibitori (bevacizumab: Avastin; 0,6-1,5%). Con le piccole molecole tirosinkinasi inibitori si può avere ischemia con l'uso di Erlotinib (Tarceva: 2,3%) e Sorafenib (Nexavar: 2,7-3%)¹⁶.

Le aritmie ipercinetiche, sopraventricolari e ventricolari, sono favorite dalle antracicline. La bradicardia e più raramente i blocchi atrioventricolari dal paclitaxel (sembra per la stimolazione dei recettori istaminici da parte del *cremophor EL* presente nella formulazione da infusione). Anche la talidomide favorisce la bradicardia, attraverso un meccanismo correlato a ipertono vagale, sedazione centrale e spesso a ipotiroidismo iatrogeno.

La chemioterapia inoltre può essere associata a QT lungo con l'uso dei seguenti farmaci: inibitori dell'istone deacetilasi (Vorinostat; Zolinza: 3,5-6%); arsenico triossido (Trisenox: 26-93%); piccole molecole tirosinkinasi inibitore¹⁶.

Diversi agenti citostatici come ifofosfamide, gemcitabina, melphalan, cisplatino, docetaxel, 5-fluorouracile e etoposide possono favorire la fibrillazione atriale. È stato documentato che fino al 18% dei pazienti neoplastici può avere fibrillazione atriale *versus* il 5,6% di quelli senza neoplasie. L'aritmia sembrerebbe favorita dallo stato proinfiammatorio presente nella patologia neoplastica maligna²¹.

TERAPIA ANTINEOPLASTICA E IPERTENSIONE ARTERIOSA

La chemioterapia si può associare a ipertensione arteriosa con l'uso degli inibitori dell'angiogenesi come gli anticorpi monoclonali-tirosinchinasi inibitori (bevacizumab – Avastin), nel 4-35% dei casi o con l'uso delle piccole molecole-tirosinchinasi inibitori come il sorafenib (Nexavar), nel 17-43% e il sunitinib (Sutent), nel 5-47% dei casi^{16,22}. Il sorafenib (Nexavar) e il sunitinib (Sutent) possono determinare, anche se raramente, ischemia miocardica e infarto miocardico²³.

Gli inibitori dell'angiogenesi agiscono con un meccanismo di inibizione dei recettori VEGFr vascolari. Il blocco di questi recettori può portare a una riduzione di densità dei capillari e delle arteriole e all'inibizione della NO-sintetasi con secondario aumento delle resistenze periferiche e quindi ipertensione arteriosa con possibilità di danno miocardico secondario²³⁻²⁴.

TERAPIA ANTINEOPLASTICA E TROMBOEMBOLISMO

Le trombosi venose profonde (TVP) e/o l'embolia polmonare (EP) possono rappresentare la prima manifestazione di una neoplasia ancora silente (nel 7% dei casi un evento tromboembolico idiopatico rappresenta la prima manifestazione di una neoplasia occulta). La malattia neoplastica viene attualmente considerata una condizione trombofilica acquisita. Il tromboembolismo è la seconda causa di morte nel paziente neoplastico. I pazienti affetti da cancro rappresentano circa il 20% di tutti i pazienti con TVP e/o EP²⁵.

I fattori predisponenti e di rischio di TVP associata

al cancro sono classificabili in fattori legati al paziente e al trattamento, correlati al tipo di cancro e biologici (*biomarker*) (tabella 2)²⁵⁻²⁷.

I pazienti neoplastici hanno un rischio doppio di avere una TVP/EP nel post-operatorio rispetto a quelli senza neoplasia e un rischio fino a quattro volte superiore di avere una EP fatale.

Le neoplasie pancreatiche, gastriche, polmonari, ginecologiche e del SNC hanno un'incidenza maggiore di tromboembolismo. Tra le neoplasie ematologiche (leucemie e linfomi) si ha un'incidenza generale di tromboembolismo venoso intorno al 5% con punte più alte nel mieloma (5,79%)²⁵⁻²⁷. I tumori favoriscono il rilascio di citochine procoagulanti e sostanze che inibiscono i sistemi anticoagulanti fisiologici. Dall'altra parte gli antitumorali determinano danno endoteliale e attivazione della coagulazione. Infatti, il 15% circa dei pazienti affetti da neoplasia sviluppa una trombosi arteriosa o venosa. Il cancro incrementa il rischio di trombosi di 4,1 volte e la chemioterapia lo incrementa di 6,5 volte con un'incidenza annua di TEV nei pazienti affetti da neoplasia di 1:200²⁸⁻³¹.

Le linee guida nazionali e internazionali consigliano

Tabella 2 - TVP associata al cancro: fattori predisponenti e di rischio

Fattori legati al paziente	Età elevata >65 anni Sesso femminile Etnia (razza nera) Comorbidità Obesità Mutazioni protrombotiche Precedenti tromboembolie venose (TEV)
Fattori legati al trattamento	Chirurgia recente e sede Ospedalizzazione e immobilizzazione Chemioterapia Terapia ormonale Agenti antiangiogenetici Agenti eritropoietina-stimolanti Cause meccaniche e catetere venoso centrale
Fattori correlati al cancro	Sito della neoplasia Stadio avanzato Periodo iniziale dopo la diagnosi
Biologici	Piastrine >300.000 elevate pre-chemioterapia D-dimero aumentato <i>Tissue factor</i> , espressione di cellule tumorali

la profilassi tromboembolica nei pazienti ambulatoriali affetti da cancro definiti a maggior rischio. La definizione di paziente a rischio varia tra le diverse linee guida. Le linee guida AIOM 2010 raccomandano la profilassi sulla base di un generico alto rischio del paziente. Le linee guida NCCN 2012 raccomandano la profilassi sulla base dei fattori di rischio correlati al paziente, al trattamento, al tipo di tumore e/o sulla base dei biomarcatori. Infine, le linee guida SISET 2012 raccomandano la profilassi tromboembolica nei pazienti con tumore polmonare o gastroenterico.

È possibile trovare un punto di incontro tra le linee guida analizzando i diversi fattori di rischio secondo quanto indicato da Korana³² che consiglia di prendere in considerazione i fattori di rischio del paziente, i fattori di rischio del tumore e i fattori di rischio del trattamento. Tra i fattori di rischio per il paziente oncologico quelli più comuni sono l'età e le comorbidità; tra i fattori di rischio per il tumore, la localizzazione tumorale è quella più importante: i tumori del polmone, pancreas e stomaco sono quelli a maggiore rischio. Recentemente una revisione di Luis Corrales-Rodriguez³³ sul rischio tromboembolico nei pazienti affetti da tumore polmonare ha evidenziato come il rischio aumenti nei pazienti con istologia NSCLC (*non-small cell lung cancer*, tumore polmonare

non a piccole cellule), malattia avanzata o metastatica e in corso di trattamento chemioterapico, con un range di incidenza di trombosi del 7,3-13,6%. Tra i fattori di rischio legati al trattamento ci sono evidenze che il cisplatino, il carboplatino e la gemcitabina sono chemioterapici che aumentano il rischio di tromboembolismo nei pazienti oncologici. Moore et al.³⁴ hanno retrospettivamente analizzato una coorte di oltre 900 pazienti che ricevevano chemioterapia a base di cisplatino e osservato che l'incidenza di trombosi era del 18,1% dei pazienti (56,2% sintomatica e 43,8% asintomatica). In un'analisi retrospettiva dei pazienti PROTECT (*Prophylaxis of Thromboembolism During Chemotherapy*), Barni et al.³⁵ hanno osservato che la maggior parte degli eventi si concentrava in pazienti trattati con regimi chemioterapici contenenti cisplatino, carboplatino o gemcitabina o, ancora di più, con la loro combinazione (base di platino più gemcitabina).

L'aggiunta di *target therapy* antiangiogenetica (bevacizumab) sembra aumentare notevolmente il rischio di eventi tromboembolici, soprattutto arteriosi³⁶. La valutazione del rischio in base al tumore permette di trovare un punto d'incontro perché la maggior parte dei pazienti con tumore polmonare, dello stomaco e del pancreas è spesso costituita da pazienti anziani con comorbidità e sottoposti a trattamenti a base di

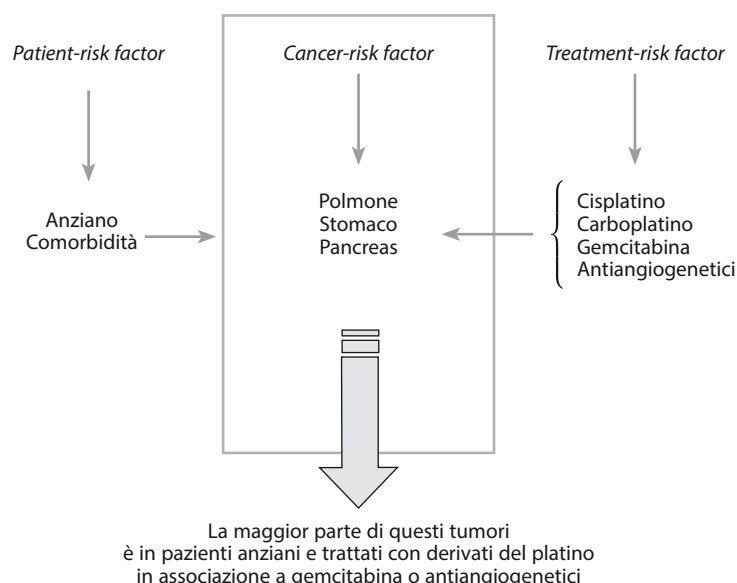


Figura 1 - Fattori di rischio per tromboembolismo venoso.

platino in associazione a gemcitabina o antiangiogenetici (figura 1).

In generale, il TEV è frequente anche con l'uso dei seguenti agenti chemioterapici: inibitori dell'angiogenesi (lenalidomide – Revlimid: 3-75%; talidomide – Thalomid: 1-58%); inibitori della istone deacetilasi (vorinostat – Zolinza: 4,7-8%); piccole molecole -tiro-sinkinasi inibitrici (erlotinib – Tarceva: 3,8-11%; ATC monoclonali-TKI (bevacizumab: 4-35%)¹⁶.

All'interno di una popolazione di pazienti oncologici ambulatoriali in trattamento chemioterapico, sono stati identificati e validati alcuni fattori di rischio di tromboembolismo venoso (VTE risk)³⁷. Questo modello include cinque variabili:

- la localizzazione del tumore: localizzazioni ad altissimo rischio come gastriche e pancreatiche (VTE risk score: 2); localizzazioni ad alto rischio come polmonari, linfoma, ginecologiche, genitourinarie (prostata esclusa) (VTE risk score: 1);
- la conta piastrinica pre-chemioterapia quando superiore o uguale a 350,000/mm³ (VTE risk score: 1);
- il livello di emoglobina quando inferiore a 10 gr/dl o l'uso di fattori di crescita eritrocitari (VTE risk score: 1);
- la conta leucocitaria pre-chemioterapia quando superiore a 11.000/mm³ (VTE risk score: 1);
- il *body mass index* quando superiore o uguale a 35 kg/m² (VTE risk score: 1).

Khorana³⁷ ha dimostrato che i pazienti con un VTE risk score ≥ 3 hanno un rischio medio di sviluppare eventi tromboembolici in corso di chemioterapia del 6,7%.

GESTIONE CLINICA DEL RISCHIO CARDIOVASCOLARE

Nella gestione della cardiotossicità c'è unanime consenso a effettuare una valutazione clinico-strumentale basale con una stratificazione iniziale del rischio e conseguente ottimizzazione delle terapie. È auspicabile un'interazione con l'oncologo al fine di valutare collegialmente il rapporto rischio-beneficio del trattamento chemioterapico. Bisogna sempre impostare un

follow-up precoce e uno tardivo. Secondo studi clinici (con casistiche non molto numerose) comparsi in letteratura negli ultimi dieci-quindici anni, la troponina è il biomarcatore di disfunzione ventricolare sinistra che può precedere alterazioni ecografiche nei pazienti trattati con alte dosi di antracicline. Un aumento della troponina I sarebbe in grado di predire lo sviluppo di cardiotossicità. I pazienti che presentano un aumento della troponina I a un mese dalla fine della chemioterapia hanno una probabilità dell'85% di eventi nel primo anno di *follow-up*. L'assenza di incremento della troponina identifica, con valore predittivo negativo del 99%, i pazienti a più basso rischio di cardiotossicità³⁸⁻⁴⁰.

L'aumento della troponina è stato anche utilizzato come indicatore per iniziare un trattamento con Ace-inibitore, anche in assenza di disfunzione ventricolare sinistra. È stato accertato che il trattamento con ace-inibitore è efficace sia nell'annullare sia nel prevenire il rilascio della troponina⁴¹. La valutazione seriata della troponina I consentirebbe d'identificare i pazienti a rischio di cardiotossicità con un anticipo di almeno tre mesi rispetto alla comparsa di una significativa riduzione della funzione cardiaca, con una forte correlazione tra l'entità dell'incremento plasmatico di troponina I e la severità della successiva riduzione della funzione cardiaca⁴²⁻⁴³. Le critiche a questo approccio sono dovute alla limitata numerosità dei pazienti trattati negli studi, alla loro eterogeneità, alla durata del *follow-up* e al *timing* del prelievo⁴³. Per questo motivo le *European Society for Medical Oncology (ESMO) Clinical Practice Guidelines* del 2012, pur riconoscendo una certa utilità (negli algoritmi proposti), pone la troponina I, insieme al BNP, in classe III B nel predire la cardiotossicità durante e dopo trattamento antitumorale⁶. Nonostante ciò, sempre nelle *ESMO Clinical Practice Guidelines* del 2012, vi sono alcuni *consensus* di esperti che hanno individuato delle *flow chart* da seguire nel paziente oncologico trattato con chemioterapia potenzialmente cardiotossica come le antracicline (tipo I) o il Trastuzumab (tipo II)⁶. Negli algoritmi proposti si prevede sempre una valutazione basale del paziente con un ecocardiogramma colorDoppler completo, comprensivo della funzione diastolica e del Doppler tessutale. Si consiglia la valutazione della troponina

dopo ogni ciclo di chemioterapia. Se la troponina è positiva, si potrà iniziare enalapril per un anno con esami seriati a 3-6-9-12 mesi; se negativa, si farà ecocardiogramma solo a 12 mesi. Se non si valuta la troponina, si farà ecocardiogramma a fine ciclo e, se non vi è disfunzione ventricolare sinistra, si riprogrammerà a 3-6-9-12 mesi. Se vi sarà il riscontro di disfunzione ventricolare sinistra si inizierà ace-inibitore e beta-bloccante con controllo clinico nel *follow-up*⁶. Infatti, studi non di grandi dimensioni hanno dimostrato che se viene identificata precocemente la disfunzione ventricolare sinistra ed è tempestivamente iniziato un trattamento antiscampo, con ace-inibitori e beta-bloccanti, è ancora possibile un completo recupero funzionale. Nello studio di Cardinale et al. i pazienti trattati con beta-bloccanti e ace-inibitori (carvedilolo ed enalapril) entro sei mesi avevano una miglior possibilità di recupero della funzione ventricolare sinistra; più tempo passava, minori erano le possibilità di recupero. Il recupero della funzione cardiaca è stato associato con una bassa incidenza di eventi durante il *follow-up*⁴⁴⁻⁴⁵. Tutti i pazienti con positività della troponina I, quindi, dovrebbero iniziare una terapia preventiva a base di enalapril, partendo con basse dosi, da incrementare sino al dosaggio sufficiente a normalizzare i valori di troponina I.

Un guadagno aggiuntivo può essere conseguito con l'associazione di un beta-bloccante. Tale terapia andrà mantenuta durante il completamento della terapia antitumorale e continuata per dodici mesi dopo la fine della stessa⁴⁴.

Il BNP è un precoce indicatore di disfunzione ventricolare sinistra con buona accuratezza predittiva, anche se dalla letteratura non emergono forti evidenze che consentano di raccomandarlo nella valutazione della cardiotossicità da chemioterapici⁴⁵⁻⁴⁶.

L'algoritmo indicato dalle *ESMO Clinical Practice Guidelines* del 2012 per la continuazione o la sospensione del trastuzumab si basa sulla valutazione della frazione di eiezione⁶. Tutti i pazienti che hanno sintomi di scompenso o una FE <40% vanno trattati con ace-inibitori e beta-bloccanti (Classe I A). Gli ace-inibitori possono essere considerati se la FE è tra il 40 e il 50%. Se vi è disfunzione ventricolare sinistra asintomatica

possono essere usati gli ace-inibitori quando la FE è <40% (Classe I A se FE <35%; classe I B se compresa tra 35 e 40%). Gli ace-inibitori possono anche essere considerati se la FE è <50%. Quando la FE è meno del 40%, possono essere usati i beta-bloccanti (se si è verificato un pregresso infarto miocardico sono considerati in classe I B; altrimenti in classe II C)⁶. Vi sono comunque segnalazioni, sempre in lavori di piccole dimensioni, che la troponina I positiva identifica, nei pazienti trattati con trastuzumab, i soggetti a rischio di cardiotossicità e che hanno minor probabilità di recupero della funzione miocardica⁴⁷.

Comunque rimangono problematiche aperte nello studio della cardiotossicità come per i tempi del *follow-up*, per i parametri da monitorare (troponina e/o il BNP), per i limiti della FE, dei relativi valori da prendere come riferimento e, infine, per l'attendibilità delle valutazioni diastoliche con le nuove metodiche come TDI, Strain, 3D o MRI. Comunque, tra le tecniche ecocardiografiche, oltre al TDI, allo *Strain* e al 3D si sta imponendo lo *Speckle tracking* che, al contrario della metodica derivata dal Doppler, non ha il limite dell'angolo di incidenza in quanto valuta la velocità di deformazione delle pareti miocardiche derivato dal segnale bidimensionale. Nel lavoro di Sawaya et al.⁴⁸ sono stati studiati a fine ciclo pazienti trattati con antracicline, taxani e trastuzumab, valutando l'ecocardiogramma con misurazione della FE, lo *Strain* sistolico longitudinale, radiale e circonferenziale con *Speckle tracking* e il dosaggio di biomarker (troponina I, NT-proBNP, interleukina-ST2). Lo studio ha dimostrato che solo un elevato livello di troponina I maggiore di 30 pg/ml era predittivo di successiva cardiotossicità; al contrario del BNP e delle interleukine (ST2) che non mostravano alcuna significatività. Però all'analisi multivariata lo *strain* longitudinale inferiore a 19% era il solo predittore indipendente di cardiotossicità. La predittività iniziava a essere significativa quando si riduceva al di sotto del 10%. Ciò è stato confermato anche da altri Autori che hanno segnalato come una riduzione al di sotto del 10-15% della deformazione longitudinale è un predittore indipendente di successiva cardiotossicità con una sensibilità del 65-79% e specificità dell'82-94%⁴⁹⁻⁵².

Bibliografia

1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trial. *Lancet* 2005; 365: 1687-717.
2. Bailar JC III, Byar D. Estrogen treatment for cancer of the prostate. *Cancer* 1970; 26: 257-61.
3. Ficher DS, Tish Knob M, Durivage HJ, Beaulieu NJ. Chemioterapia antitumorale. Manuale pratico. Milano: Elsevier; 2004; 210-1.
4. ATAC Trialists' Group. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifene, alone or in combination. Trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005; 365: 60-2.
5. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trial. *Lancet* 2005; 365: 1687-717.
6. Curigliano G, Cardinale D, Suter T, et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agent and radiotherapy. *Ann Oncol* 2012; 23(suppl 7): vii155-66.
7. Lee PJ, Mallik R. Cardiovascular effects of radiation therapy: Practical approach to radiation therapy-induced heart disease. *Cardiol Rev* 2005; 13: 346-56.
8. Adams MJ, Hardenbergh PH, Constine LS, et al. Radiation-associated cardiovascular disease. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003; 45: 55-75.
9. Galper SL, Yu JB, Mauch PM, et al. Clinically significant cardiac disease in patients with Hodgkin Lymphoma treated with mediastinal irradiation. *Blood* 2011; 117(2): 412-8.
10. Cuzick J, Stewart H, Rutqvist L, et al. Cause-specific mortality in long-term survivors of breast cancer who participated in trials of radiotherapy. *J Clin Oncol* 1994; 12: 447-53.
11. Adams MJ, Hardenbergh PH, Constine LS, et al. Radiation-associated cardiovascular disease. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003; 45: 55-75.
12. Ewer MS, Vooletich MT, Durand JB, et al. Reversibility of trastuzumab-related cardiotoxicity: new insights based on clinical course and response to medical treatment. *J Clin Onc* 2005; 23: 7820-6.
13. Suter TM, Ewer MS. Cancer drugs and the heart: importance and management. *Eur Heart J* 2013; 34: 1102-11.
14. Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1979; 91(5): 710-7.
15. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer* 2003; 97: 2869-79.
16. Yeh ET, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53(24): 2231-47.
17. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001; 344: 783-92.
18. Ewer MS, Vooletich MT, Durand JB, et al. Reversibility of trastuzumab-related cardiotoxicity: new insights based on clinical course and response to medical treatment. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7820-6.
19. Perez EA, Koehler M, Byrne J, et al. Cardiac safety of lapatinib: pooled analysis of 3689 patients enrolled in clinical trials. *Mayo Clin Proc* 2008; 83(6): 679-86.
20. Minami M, Matsumoto M, Horiuchi H. Cardiovascular side-effects of modern cancer therapy. *Circ J* 2010; 74: 1779-86.
21. Berardi R, Caramenti M, Savini A, et al. State of the art for cardiotoxicity due to chemotherapy and to targeted therapies: a literature review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013; 88(1): 75-86.
22. Ranpura V, Hapani S, Chuang J, et al. Risk of cardiac ischemia and arterial thromboembolic events with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Oncol* 2010; 49: 287-97.
23. Choueiri TK, Shultz FA, Ye Y, et al. Risk of arterial thromboembolic events with sunitinib and sorafenib: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2280-5.
24. Ederhy S, Izzedine H, Massard C, et al. Cardiac side effects of molecular targeted therapies: Towards a better dialogue between oncologists and cardiologists. *Crit Rev Oncol Hematol* 2011; 80(3): 369-79.
25. Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM, et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1245-8.
26. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, et al. Thromboembolism in hospitalized neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 2006; 24: 484-90.
27. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, et al. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 632-4.
28. Green KB, Silverstein RL. Hypercoagulability in cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 1996; 10: 499-530.
29. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, et al. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med* 1998; 158: 585-93.
30. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 809-15.
31. Lee AYY, Levine MN. Venous thromboembolism and cancer: risks and outcomes. *Circulation*. 2003; 107(23 Suppl1): I17-21.
32. Khorana AA. Cancer-associated thrombosis: updates and controversies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012; 2012: 626-30.
33. Corrales-Rodriguez L, Blais N. Lung cancer associated venous thromboembolic disease: A comprehensive review. *Lung Cancer* 2012; 75(1): 1-8.
34. Moore RA, Adel N, Riedel E, et al. High incidence of thromboembolic events in patients treated with cisplatin-based chemotherapy: a large retrospective analysis. *J Clin Oncol* 2011; 29(25): 3466-73.
35. Barni S, Labianca R, Agnelli G, et al. Chemotherapy-associated thromboembolic risk in cancer outpatients and effect of nadroparin thromboprophylaxis: results of a retrospective analysis of the PROTECHT study. *J Transl Med* 2011; 9: 179.
36. Scappaticci FA, Skillings JR, Holden SN, et al. Arterial thromboembolic events in patients with metastatic carcinoma treated with chemotherapy and bevacizumab. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99(16): 1232-9.
37. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood* 2008; 111: 4902-7.
38. Cardinale D, Sandri MT, Martinoni A, et al. Left ventricular dysfunction predicted by early troponin I release after high-dose chemotherapy. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 517-22.
39. Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, et al. Prognostic value of Troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circ* 2004; 109: 2749-54.
40. Lipshultz SE, Rifai N, Dalton VM, et al. The effect of dexrazoxane on myocardial injury in doxorubicin-treated children with acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2004; 351: 145-53.
41. Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, et al. Prevention of high dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circ* 2006; 114: 2474-81.
42. Ky B, Carver JR. Biomarker approach to the detection and cardio-

- protective strategies during anthracycline chemotherapy. *Heart Failure Clin* 2011; 7: 323-31.
43. Cardinale D, Sandri MT, Martinoni A, et al. Myocardial injury revealed by plasma troponin I in breast cancer treated with high-dose chemotherapy. *Ann Oncol* 2002; 13: 710-5.
44. Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, et al. Anthracycline-induced cardiomyopathy. Clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 213-20.
45. Sandri MT, Salvatici M, Cardinale D, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide after high-dose chemotherapy: a marker predictive of cardiac dysfunction? *Clin Chem* 2005; 51(8): 1405-10.
46. Kerkhov D, Fontaine C, Droogmans S, et al. How to monitor cardiac toxicity of chemotherapy: time is muscle! *Heart* 2014; 100: 1208-17.
47. Cardinale D, Colombo A, Torrisi R, et al. Trastuzumab-induced cardiotoxicity: clinical and prognostic implications of troponin I evaluation. *J Clin Onc* 2010; 28(25): 3910-6.
48. Sawaya H, Sabag IA, Plana JC, et al. Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012; 5(5): 596-603.
49. Dogru A, Cabuk D, Sahin T, et al. Evaluation of cardiotoxicity via speckle-tracking echocardiography in patients treated with anthracyclines. *Onkologie* 2013; 36(12): 712-6.
50. Sandhu N, Spoon J, Herrmann J, Pellikka P, Villarraga HR. Two dimensional Speckle Tracking Echocardiography predicts preclinical cardiotoxicity in breast cancer patients. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63(12_S).
51. Negishi K, Negishi T, Hare JL, et al. Independent and incremental value of deformation indices for prediction of trastuzumab-induced cardiotoxicity. *J Am Soc Echocardiogr* 2013; 26: 493-8.
52. Thavendiranathan P, Poulin F, Lim KD, et al. Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy – a systematic review. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63(25_PA): 2751-68.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Giorgio Locci
UOC di Cardiologia
Ospedale Oncologico Regionale A. Businco,
ASL Cagliari
Via Jenner s.n.
09100 Cagliari
Tel.: 0706095344
Fax: 0706095348
E-mail: giorgio.locci@libero.it

La non-compattazione del ventricolo sinistro: un update

Left ventricular noncompaction: an update

Edoardo Sciatti, Ivano Bonadei, Enrico Vizzardi, Barbara Piovanelli,
Tania Bordonali, Riccardo Raddino, Marco Metra

*Sezione di Malattie Cardiovascolari, Dipartimento di Specialità Medico-Chirurgiche,
Scienze Radiologiche e Sanità Pubblica, Università degli Studi di Brescia*

Abstract

Il ventricolo sinistro non compatto è una rara cardiomiopatia, familiare o sporadica, caratterizzata dall'arresto intrauterino della compattazione delle fibre miocardiche che si traduce in molteplici trabecolazioni del miocardio ventricolare sinistro. Clinicamente determina insufficienza cardiaca, aritmie, embolie sistemiche. La diagnosi è ecocardiografica, anche se il ritardo diagnostico è molto frequente.

Parole chiave: non-compattazione, cardiomiopatia, ecocardiografia, scompenso cardiaco, risonanza magnetica cardiaca

Left ventricular noncompaction is a rare cardiomyopathy, familial or sporadic, characterized by an intrauterine arrest of myocardial fibers compaction, which leads to multiple trabeculations in the left ventricular myocardium. Clinically it determines heart failure, arrhythmias, systemic embolism. The diagnosis is echocardiographic, even if the delay in diagnosis is frequent.

Key words: noncompaction, cardiomyopathy, echocardiography, heart failure, cardiac magnetic resonance imaging

INTRODUZIONE

L'ipertrabecolazione del ventricolo sinistro è stata identificata in una varietà di difetti cardiaci congeniti. La prima descrizione è stata pubblicata da Grant nel 1926, mentre il ventricolo sinistro non compatto (VSNC) o miocardio spugnoso è stato descritto ufficialmente nel 1990 da Chin et al. che hanno introdotto il termine "non-compattazione isolata del miocardio ventricolare sinistro" e hanno riconosciuto come causa l'arresto del normale processo di compattazione durante l'embrionogenesi¹. La patologia può essere associata ad altre cardiopatie congenite, quali difetti del setto interventricolare, valvola mitrale a doppio orifizio, anomalia di Ebstein della valvola tricuspide, bicuspidia aortica; queste malformazioni sono assenti in pazienti con la forma isolata della malattia. Secondo la coorte studiata,

il VSNC può essere associato a disturbi neuromuscolari in oltre l'80% dei casi².

EZIOPATOGENESI

È controverso se il VSNC sia una patologia congenita causata dall'arresto del normale processo di compattazione o se sia una malattia acquisita³. I cambiamenti evolutivi che si verificano durante la morfogenesi suggeriscono fortemente che il VSNC sia secondario all'arresto della compattazione del miocardio in via di sviluppo⁴⁻⁵.

La comprensione dello sviluppo ontogenetico del miocardio è fondamentale per apprezzare l'aspetto morfologico di questa malattia. Durante il normale sviluppo embrionale, al 32° giorno di vita fetale, le

trabecolature endomiocardiche emergono a livello della regione apicale dei ventricoli primitivi, e intorno al 70° giorno regrediscono attraverso un processo di riassorbimento e rimodellamento. Il fallimento di tale processo di compattazione porterebbe alla realizzazione del VSNC. Il processo di compattazione o rimodellamento trabecolare coincide con lo sviluppo delle arterie coronarie epicardiche e della vascolarizzazione del miocardio; esso progredisce gradualmente dall'epicardio verso l'endocardio, dalla base all'apice e dal setto alla parete libera nel ventricolo sinistro, ed è più pronunciato nel ventricolo sinistro che nel destro³. Pertanto, il momento di arresto della normale maturazione miocardica embrionale determina la gravità e l'estensione del VSNC; l'apice del ventricolo viene sempre coinvolto poiché il processo di compattazione si conclude in tale sede miocardica.

È tuttavia dibattuto se il VSNC possa anche essere acquisito. Le argomentazioni contrarie all'ipotesi evolutiva derivano da studi ecocardiografici seriati in cui il VSNC non è stato diagnosticato all'ecocardiogramma iniziale, ma si è reso evidente negli esami successivi. I recenti progressi nel campo della genetica, inoltre, hanno sollevato la questione secondo cui il VSNC possa anche svilupparsi dopo la nascita. I pazienti affetti da cardiomiopatia dilatativa, cardiomiopatia ipertrofica, ipertrofia apicale e VSNC hanno in comune mutazioni nei geni delle proteine del sarcomero. Questo comune *background* genetico accresce l'ipotesi secondo cui il VSNC possa anche svilupparsi più tardi nel corso della vita^{2,6}.

EPIDEMIOLOGIA

La prevalenza del VSNC riportata nella letteratura è molto variabile, pertanto il suo reale valore rimane sconosciuto. Molti studi su pazienti afferiti a un laboratorio di ecocardiografia per la valutazione dei sintomi o per *screening* familiari riportano una prevalenza che si aggira tra 0,014 e 1,3%⁷. Nel corso degli ultimi dieci anni c'è stato un continuo aumento nel numero di casi clinici, di articoli scientifici e recensioni. La spiegazione più plausibile sta nel grande miglioramento della

tecnologia ecocardiografica e nelle numerose nuove modalità di *imaging* attualmente disponibili (tridimensionale, tecniche Doppler e risonanza magnetica cardiaca).

CLASSIFICAZIONE

L'Organizzazione Mondiale della Sanità nel 1995 ha modificato la classificazione delle cardiomiopatie⁵, definendo il VSNC come forma di cardiomiopatia "non classificata".

Più recentemente la classificazione del 2006 dell'*American Heart Association* pone il VSNC tra il gruppo delle cardiomiopatie genetiche⁸. Al contrario, l'*European Society of Cardiology* ha classificato il VSNC come cardiomiopatia "non classificata" perché non è ancora chiarito se si tratti di una cardiomiopatia a sé stante o semplicemente di un aspetto morfologico condiviso da molte cardiomiopatie fenotipicamente distinte⁹. Nella tabella 1 sono riassunte le tre classificazioni citate.

Tabella 1 - Principali sistemi classificativi delle cardiomiopatie in riferimento al ventricolo sinistro non compatto

Società	Anno	Classificazione
World Health Association (WHO) ⁵	1995	Non classificata
American Heart Association (AHA) ⁷	2006	Genetica
European Society of Cardiology (ESC) ⁸	2008	Non classificata

MORFOLOGIA

La forma isolata di VSNC è una rara malattia della morfogenesi endomiocardica caratterizzata da numerose trabecolature ventricolari prominenti e profondi recessi intertrabecolari, soprattutto nel ventricolo sinistro. La non-compattazione del ventricolo destro può accompagnare il VSNC in meno del 50% dei pazienti.

In presenza di questa cardiomiopatia sono evidenti anomale trabecolature causate dalla non compatta-

zione sparse in tutto il miocardio, ma più evidenti in prossimità dell'attacco dei muscoli papillari della valvola mitrale.

Il VSNC isolato, descritto per la prima volta da Chin et al.¹ nel 1990, è caratterizzato dal persistere della morfologia miocardica embrionale in assenza di altre anomalie cardiache. In tali casi, i profondi recessi che ne risultano comunicano solo con la cavità ventricolare e non con la circolazione coronarica. Non vi è alcun aspetto istologico specifico del VSNC, sebbene la fibrosi sia stata descritta in molti reperti. Alcuni reperti hanno dimostrato la presenza di miociti necrotici all'interno delle trabecolature prominenti.

Molti casi di VSNC sono causati da anomalie cardiache che generano sovraccarico di pressione intraventricolare, come per esempio nell'atresia polmonare con setto interventricolare intatto o nell'origine anomala dell'arteria coronaria sinistra dal tronco polmonare.

In questi cuori, i profondi recessi sono in continuità con la cavità ventricolare e con le arterie coronarie e sono descritti persistenti sinusoidi intramiocardici. Al contrario nel VSNC isolato non ci sono anomalie cardiache associate e non sono presenti sinusoidi.

GENETICA

La malattia può essere sporadica, ma sono stati riportati casi di ricorrenza familiare. La forma familiare presenta un'ampia eterogeneità genetica. Nella forma *X-linked* della malattia, la mutazione genetica è stata descritta a livello dell'introne 8 del gene G4.5 per la tafazzina, che si localizza sul cromosoma X nella regione q28 (Xq28). Questo gene si trova in prossimità di altri responsabili di miopatie e si è visto che un certo numero di pazienti che presentano ipertrabecolatura è affetto da disturbi neuromuscolari quali distrofia muscolare di Emery-Dreifuss, sindrome di Barth (cardiomiopatia dilatativa, miopatia scheletrica e neutropenia), distrofia muscolare di Becker, miopatie metaboliche, sindrome di Roifmann, anomalie scheletriche come la sindrome di Melnick-Needles, sindrome nail-patella. I dismorfismi facciali consistono in fronte prominente, strabismo, palato gotico o micrognazia.

Inoltre, nei bambini è possibile anche la trasmissione autosomica dominante e quella mitocondriale.

Nel VSNC dell'adulto sono state descritte mutazioni nel gene che codifica le proteine Cypher/ZASP e α -distrobrevina (cromosoma 18q12), parti integranti del complesso che lega la matrice extracellulare della cellula miocardica al citoscheletro. Un'altra mutazione riconosciuta è quella del gene che codifica per le lamine A/C (cromosoma 1q22)^{3,7}.

DIAGNOSI

Il VSNC isolato può essere diagnosticato ecocardiograficamente. Come si evince dalla figura 1, la morfologia è caratterizzata da un'alterata struttura del miocardio ventricolare sinistro, con segmenti ispessiti e ipocinetici costituiti da due strati: lo strato sottile epicardico compatto e lo strato più spesso endocardico non compatto (rapporto endo/epi >2)¹⁰. La diagnosi di VSNC, secondo Jenni et al.¹¹, comprendeva i seguenti criteri: assenza di coesistenti anomalie strutturali cardiache; numerose ed eccessive trabecolazioni e profondi recessi intertrabecolari; cambiamenti del miocardio prevalentemente confinati all'apice e ai segmenti medioventricolari della parete posteriore del ventricolo sinistro e il rapporto tra lo strato della parete miocardica di maggior spessore non compatto a livello endocardico e lo strato sottile e compatto epicardico, maggiore di 2 nel punto di massimo spessore.

L'ecocolorDoppler dimostra che i profondi recessi della regione cardiaca interessata si riempiono di sangue dalla cavità ventricolare. In contrasto con la cardiomiopatia dilatativa idiopatica, nello studio di Sengupta et al., i pazienti con VSNC presentavano un atrio sinistro di dimensioni significativamente minori e pareti del setto interventricolare basale e della parete posteriore più spesse; inoltre i volumi telediastolico e telesistolico erano minori¹². L'ecocardiografia con contrasto, l'ecocardiografia transesofagea, la ventricolografia sinistrala, la tomografia computerizzata (TC) e la risonanza magnetica (RM) sono le modalità di *imaging* alternative in caso di scarsa qualità dell'immagine o in caso la diagnosi sia dubbia all'ecocardiografia standard.

La RM cardiaca in particolare può permettere una più dettagliata definizione del grado di ipertrabecolatura, del rapporto tra strato non compatto/compatto e dell'estensione della non compattazione rispetto all'ecocardiogramma (figura 2). Per la diagnosi di VSNC con RM viene raccomandato un rapporto tra

strato non compatto e compatto $>2,3$ in telediastole¹³.

Anche la tomografia a emissione di positroni (PET) e la scintigrafia con tallio-201 sono utilizzate per la stima quantitativa della disfunzione del microcircolo coronarico, che è una verosimile concausa dei difetti di cinetica parietale nei segmenti non compatti. La PET ha

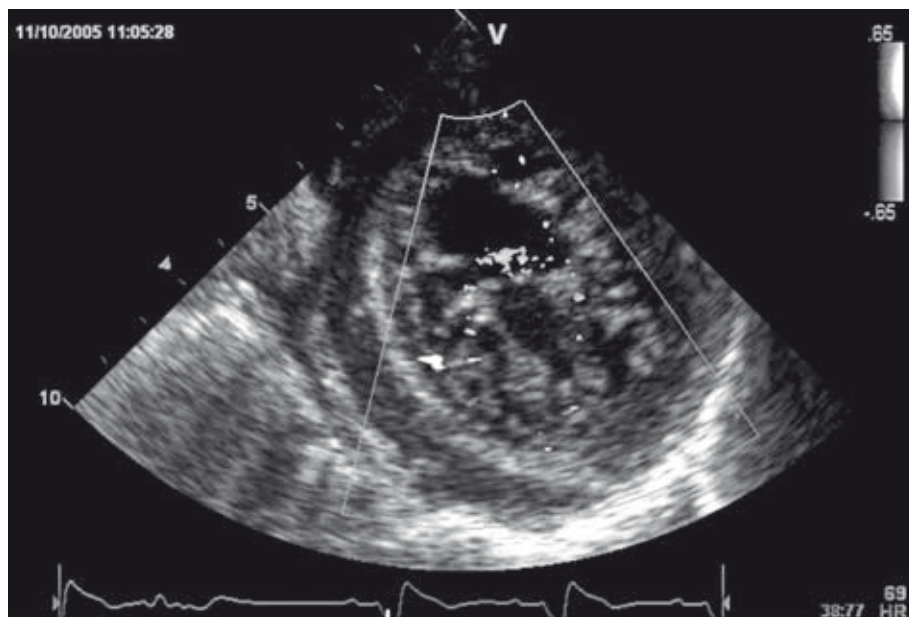


Figura 1 - Caratteristiche ecocardiografiche di un ventricolo sinistro non compatto.



Figura 2 - Rappresentazione alla risonanza magnetica cardiaca di un ventricolo sinistro non compatto.

dimostrato inoltre una ridotta perfusione miocardica sia nei segmenti compattati sia in quelli non compattati del miocardio in pazienti con VSNC.

TRATTAMENTO, COMPLICANZE E PROGNOSI

La letteratura corrente suggerisce che il VSNC nell'adulto sia una cardiomiopatia rara e associata a una prognosi infausta¹⁴. Clinicamente la patologia si caratterizza per una disfunzione sistolica con o senza dilatazione ventricolare sinistra¹⁵.

Lo studio con la casistica più numerosa ha riportato una mortalità relativamente elevata, in quanto il 48% di tale popolazione è andata incontro a morte o ha subito un trapianto cardiaco durante un *follow-up* medio di 44 mesi¹³. La prognosi nei pazienti asintomatici è evidentemente migliore che in quelli sintomatici⁴: dipende dalla gravità della cardiomiopatia ed è generalmente severa a causa di complicazioni cardiovascolari come scompenso cardiaco per disfunzione sistolica e diastolica, shock, aritmie ed eventi tromboembolici fatali. La prevalenza di eventi tromboembolici è del 24% ed è indipendente dalla dimensione o dalla funzione ventricolare sinistra¹. La presenza di profondi recessi ventricolari può aggravare il rischio di formazione di trombi. La probabilità di eventi tromboembolici, inclusi accidenti cerebrovascolari, attacchi ischemici transitori, embolia polmonare e infarto mesenterico varia dal 21 al 38%^{6,13,16}. Le complicanze emboliche possono essere dovute allo sviluppo di trombi nel ventricolo molto trabecolato, alla presenza di disfunzione sistolica ventricolare sinistra o all'insorgenza di fibrillazione atriale⁴.

Eventi embolici sistemici non sono stati riportati nella popolazione pediatrica affetta da VSNC. La maggior parte dei pazienti affetta da VSNC ha sviluppato eventi embolici dopo 40 anni, a meno che non fossero presenti anomalie della coagulazione^{4,7,15}.

In una revisione dettagliata su 62 pazienti, Stöllberger e Finsterer hanno suggerito che il VSNC isolato non sia un fattore di rischio per ictus o embolia in assenza di disfunzione ventricolare sinistra¹⁶.

La terapia anticoagulante profilattica può essere giustificata dall'aumentato rischio di formazione di trombi nei recessi intertrabecolari. Dovrebbe essere considerata in pazienti con disfunzione ventricolare sinistra con o senza fibrillazione atriale ed è imperativa dopo un episodio di embolia sistemica. Il momento adeguato per iniziare una terapia anticoagulante nei pazienti con VSNC è controverso, ma questa terapia viene generalmente avviata quando la funzione sistolica ventricolare sinistra si riduce al di sotto del normale.

Sato et al.¹⁷ hanno mostrato un'associazione tra la non-compattazione isolata del ventricolo sinistro e la presenza di aneurisma dello stesso. Il meccanismo è ancora sconosciuto, ma l'anomalia del microcircolo può avere un ruolo nella fisiopatologia. Difetti di perfusione subendocardica sono stati evidenziati con la RM cardiaca¹⁸.

L'alterazione del microcircolo è presente non solo nel segmento non compatto, ma anche nel segmento compatto. Essa può anche spiegare la disfunzione contrattile. In un recente studio di Bellavia et al.¹⁹, gli Autori hanno ipotizzato che lo *strain imaging* del miocardio, longitudinale, radiale, circonferenziale, lo *strain rate* e lo *strain* sono metodiche sensibili nel rilevare la precoce disfunzione miocardica nel VSNC. In questi studi, lo *strain imaging* era significativamente alterato in caso di frazione d'eiezione (FE) <50% nei pazienti con VSNC rispetto ai controlli. Tuttavia, i valori di *speckle tracking* erano ridotti anche con valori di FE >50% in pazienti affetti da VSNC¹². Questi risultati forniscono la prova di un continuo processo subclinico di miopatia legato alla presenza morfologica di VSNC^{17,19}.

Qualsiasi complicanza del VSNC deve essere trattata nel tentativo di ridurre la morbilità e la mortalità di questa patologia. Le aritmie sono trattate con beta-bloccanti, amiodarone o altri farmaci antiaritmici secondo il caso. Il carvedilolo ha presentato effetti benefici sulla funzione ventricolare sinistra in studi scintigrafici. Il meccanismo del suo effetto non è ancora chiaro perché l'esatta causa di insufficienza cardiaca in questi pazienti è ancora poco conosciuta. Questa patologia ha un substrato aritmogeno dovuto alla fibrosi subendocardica, probabilmente causata da

una disfunzione del microcircolo che non si limita ai segmenti non compatti^{14,20}.

In una coorte di 12 pazienti adulti affetti da VSNC isolato trattati con defibrillatore impiantabile (ICD) per la prevenzione secondaria in periodo di *follow-up* di 36 mesi, si è verificato un intervento appropriato dell'ICD nel 50% dei casi²¹. Al contrario, in pazienti in cui l'ICD era stato impiantato in prevenzione primaria, un intervento appropriato dell'ICD è stato documentato solo nel 25%. Pertanto, quando gravi aritmie come tachicardie ventricolari vengono identificate deve essere impiantato un ICD; molti Autori ne raccomandano l'impianto "precocemente" per ridurre l'incidenza di morte prematura.

Il decorso del VSNC è a lungo asintomatico, ma con rapido deterioramento della funzione ventricolare sinistra. I fattori prognostici negativi più importanti si sono dimostrati essere la classe funzionale NYHA III-IV, un diametro del ventricolo sinistro telediastolico superiore a 60 mm, la presenza di blocco di branca sinistra e la fibrillazione atriale persistente. In questo sottogruppo di pazienti in terapia medica ottimizzata, il trapianto di cuore o l'impianto di un ICD possono migliorare la sopravvivenza a lungo termine.

In considerazione della possibile associazione con malattie neuromuscolari, il cardiologo, nell'inquadrare il paziente affetto da VSNC, dovrebbe richiedere una consulenza neurologica e una valutazione genetica; è raccomandato inoltre il controllo ecocardiografico del gruppo familiare a causa dell'elevata incidenza di ricorrenza familiare.

Il VSNC è ora riconosciuto come una forma di cardiomiopatia definita e distinta; tuttavia, determinare la prognosi per ogni singolo paziente continua a essere problematico, soprattutto nelle forme lievi. L'approccio al paziente in genere comprende:

- diagnosi ecocardiografica (criteri diagnostici);
- risonanza magnetica (RM) cardiaca (per la diagnosi definitiva);
- valutazione dell'eziologia metabolica, mitocondriale e genetica;
- valutazione neurologica;
- *screening* con esame ecocardiografico in parenti di primo grado;

- terapia farmacologica correlata alla diversa presentazione (cioè farmaci antiaritmici per forma aritmica);
- anticoagulazione per trombi trabecolari ed eventi embolici;
- trapianto per forme refrattarie alla terapia.

CONCLUSIONI

Il VSNC è una forma di cardiomiopatia di recente definizione, ma ancora di difficile inquadramento classificativo e diagnostico. Essa è gravata da una prognosi sfavorevole e da un corredo sintomatologico aspecifico che varia dalle aritmie (anche maligne) allo spettro dello scompenso cardiaco con ridotta o preservata FE. Peculiare è la diatesi tromboembolica che beneficia di trattamento anticoagulante profilattico. Una terapia di supporto contro l'insufficienza cardiaca e le aritmie è palliativa, in quanto la prognosi è migliorata principalmente dall'impianto di un ICD e dal trapianto cardiaco. Fondamentale da parte del cardiologo è l'inquadramento precoce tramite ecocardiografia e RM, lo *screening* genetico sui familiari e la ricerca delle complicanze neuromuscolari che possono essere associate.

Bibliografia

1. Chin YK, Perloff JK, Williams RG, Jue K, Mohrmann R. Isolated noncompaction of left ventricular myocardium: a study of eight cases. *Circulation* 1990; 82: 507-13.
2. Stöllberger C, Finsterer J, Blazek G. Left ventricular hypertrabeculation/noncompaction and association with additional cardiac abnormalities and neuromuscular disorders. *Am J Cardiol* 2002; 90: 899-902.
3. Sedmera D, Pexieder T, Vuillemin M, Thompson RP, Anderson RH. Developmental patterning of the myocardium. *Anat Rec* 2000; 258: 319-37.
4. Ichida F, Hamamichi Y, Miyawaki T, et al. Clinical features of isolated noncompaction of the ventricular myocardium: long term clinical course, hemodynamic properties, and genetic background. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 233-40.
5. Richardson P, McKenna W, Bristow M, et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Circulation* 1996; 93: 841-2.
6. Bleyl SB, Mumford BR, Brown-Harrison MC, et al. Xq28-linked noncompaction of the left ventricular myocardium: prenatal diag-

- nosis and pathologic analysis of affected individuals. *Am J Med Genet* 1997; 72: 257-65.
7. Udeoji DU, Philip KJ, Morrissey RP, Phan A, Schwarz ER. Left ventricular noncompaction cardiomyopathy: updated review. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2013; 7: 260-73.
 8. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, et al. AHA Scientific Statement Contemporary definition and classification of the cardiomyopathies. *Circulation* 2006; 113: 1807-16.
 9. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2008; 29: 270-6.
 10. Sangupta PP, Mohan JC, Mehta V, et al. Comparison of echocardiographic features of noncompaction of the left ventricle in adults versus idiopathic cardiomyopathy in adults. *Am J Cardiol* 2004; 94: 389-91.
 11. Jenni R, Oechslin E, Schneider J, Attenhofer Jost C, Kaufmann PA. Echocardiographic and pathoanatomical characteristics of isolated left ventricular non-compaction: a step towards classification as a distinct cardiomyopathy. *Heart* 2001; 86: 666-71.
 12. Sengupta PP, Mohan JC, Mehta V, et al. Comparison of echocardiographic features of noncompaction of the left ventricle in adults versus idiopathic dilated cardiomyopathy in adults. *Am J Cardiol* 2004; 94: 389-91.
 13. Petersen SE, Selvanayagam JB, Wiesmann F, et al. Left ventricular non-compaction: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 101-5.
 14. Oechslin EN, Attenhofer Jost CH, et al. Long-term follow-up of 34 adults with isolated left ventricular noncompaction: a distinct cardiomyopathy with poor prognosis. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 493-500.
 15. Kohli SK, Pantazis AA, Shah JS, et al. Diagnosis of left-ventricular non-compaction in patients with left-ventricular systolic dysfunction: time for a reappraisal of diagnostic criteria? *Eur Heart J* 2008; 29: 89-95.
 16. Stöllberger C, Finsterer J. Left ventricular hypertrabeculation/non-compaction and stroke or embolism. *Cardiology* 2005; 103: 68-72.
 17. Sato Y, Matsumoto N, Yoda S, et al. Left ventricular aneurism associated with isolated noncompaction of the ventricular myocardium. *Heart Vessels* 2006; 21: 192-4.
 18. Pitta S, Thatai D, Afonso L. Thromboembolic complications of left ventricular noncompaction: case report and brief review of the literature. *J Clin Ultrasound* 2007; 35: 465-8.
 19. Bellavia D, Michelena HI, Martinez M, et al. Speckle myocardial imaging modalities for early detection of myocardial impairment in isolated left ventricular non-compaction. *Heart* 2010; 96: 440-7.
 20. Jenni R, Wyss CA, Oechslin EN, Kaufmann PA. Isolated ventricular noncompaction is associated with coronary microcirculatory dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 450-4.
 21. Kobza R, Jenni R, Erne P, Oechslin E, Duru F. Implantable cardioverter-defibrillators in patients with left ventricular noncompaction. *Pacing Clin Electrophysiol* 2008; 31: 461-7.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Edoardo Sciatti
 Sezione di Malattie Cardiovascolari
 Dipartimento di Specialità Medico-Chirurgiche,
 Scienze Radiologiche e Sanità Pubblica
 Università degli Studi di Brescia
 Piazzale Spedali Civili 1
 25123 Brescia
 Tel.: 0303995679
 Fax: 0303996801
 E-mail: edoardo.sc@tin.it

La nutrigenomica dalla teoria alla pratica clinica: acidi grassi polinsaturi omega-3 nel rischio cardio-metabolico

*Nutrigenomics from theory to clinical practice:
omega-3 polyunsaturated fatty acids 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

Diverse società scientifiche raccomandano il consumo di pesce e acidi grassi polinsaturi omega-3 (Ω -3 PUFA, *omega-3 polyunsaturated fatty acid*) nella prevenzione del rischio cardiovascolare. Sebbene non agiscano direttamente sulla colesterolemia, gli Ω -3 PUFA hanno dimostrato una discreta efficacia nella prevenzione cardiovascolare e nel *management* delle patologie metaboliche grazie a una potente attività ipotrigliceridemizzante associata a un miglioramento della *performance* cardiaca, della funzionalità endoteliale e dei processi proinfiammatori. Questo contributo si prefigge di esaminare i meccanismi molecolari e biochimici modulati dal consumo di Ω -3 PUFA e gli effetti benefici sulla fisiopatologia del rischio cardiometabolico e di fornire una revisione critica dello stato dell'arte dell'uso degli Ω -3 PUFA nella gestione del rischio cardiovascolare.

Parole chiave: Ω -3 PUFA, dislipidemia, obesità, sindrome metabolica, rischio cardiovascolare

Several scientific societies recommend fish and omega-3 polyunsaturated fatty acids (Ω -3 PUFAs) consumption for the prevention of cardiovascular risk. Although not directly reducing cholesterol levels, Ω -3 PUFAs show a good efficacy in the prevention of cardiovascular risk and in management of metabolic diseases. These beneficial effects are achieved by lowering triglyceridaemia, and by improving cardiac performance, endothelial function and inflammatory pathways. This commentary will dissect the molecular and biochemical mechanisms modulated by Ω -3 PUFAs that lead to the well-known beneficial effects on the pathophysiology of cardio-metabolic disease. We will thus provide a critical review of the state of the art of the usefulness of Ω -3 PUFAs in the management of cardiovascular risk.

Key words: Ω -3 PUFAs, dyslipidemia, obesity, metabolic syndrome, cardiovascular risk

INTRODUZIONE

Numerosi studi di ricerca di base e clinica (studi osservazionali e *trial* randomizzati) hanno esaminato gli effetti benefici sul sistema cardiovascolare del consumo di prodotti ittici e di acidi grassi polinsaturi Ω -3 (*omega-3 polyunsaturated fatty acid*, Ω -3 PUFA)^{1,2}. Sebbene alcuni tra gli effetti di tali composti siano ormai chiari e universalmente riconosciuti dalla comunità scientifica (per esempio, la riduzione dei livelli dei trigliceridi plasmatici), rimangono alcuni dubbi

sui meccanismi genetici e molecolari alla base della variabilità di risposta osservata nelle diverse condizioni sperimentali. Inoltre, nonostante il controllo della trigliceridemia plasmatica abbia effetti riconosciuti sulla prevenzione del rischio cardiovascolare, questi sono tuttavia secondari rispetto al controllo della colesterolemia. Queste limitazioni hanno ridotto nel tempo l'interesse per l'efficacia clinica di questi presidi terapeutici che, altresì, dimostrano un effetto benefico pleiotropico sul rischio metabolico globale. Lo scopo di questo contributo è di fornire una revisione critica

dello stato dell'arte dell'uso degli Ω -3 PUFA nella gestione del rischio cardiometabolico.

FONTI DIETETICHE

I prodotti ittici (pesci, molluschi e crostacei) rappresentano le principali fonti alimentari di Ω -3 PUFA a catena lunga, oltre che di tanti altri nutrienti quali vitamina D, selenio e minerali³. Tra gli Ω -3 PUFA elenchiamo l'acido eicosapentaenoico (EPA), l'acido docosaesaenoico (DHA) e l'acido docosapentaenoico (DPA)⁴. L'acido alfa-linolenico (ALA) è invece un Ω -3 PUFA di origine vegetale presente in alcuni semi, noci e nei loro oli, i cui effetti cardioprotettivi sono stati oggetto di numerosi dibattiti. L'ALA non può essere sintetizzato negli esseri umani ed è pertanto annoverato come acido grasso essenziale. Pur esistendo vie biochimiche deputate alla conversione di ALA in EPA e ancora di EPA in DHA, tale conversione endogena è limitata nell'uomo⁵, per cui la concentrazione tissutale e circolante di EPA e DHA è principalmente determinata dal loro introito alimentare. Le fonti vegetali di Ω -3 PUFA non possono, quindi, ancora essere considerate una valida alternativa a quelle di origine animale poiché non vi sono ancora risultati univoci che conferiscano ad ALA, che ha un minor costo di produzione, effetti benefici sul sistema cardiovascolare paragonabili ai suoi omologhi EPA e DHA⁶.

Se da un lato sul consumo di pesce gravano non poche preoccupazioni sui potenziali danni da contaminanti presenti nei mari (come mercurio, diossine, policlorodibenzofurani), d'altro canto diversi studi hanno dimostrato come il rapporto rischio-beneficio derivante da un consumo moderato di pesce sia a favore dei vantaggi sul sistema cardiovascolare rispetto ai potenziali danni dovuti al rischio di intossicazione¹. In quest'ottica una valida alternativa, scevra da qualsiasi rischio di intossicazione, è rappresentata dagli integratori a base di Ω -3, che tuttavia sono scarsamente tollerati per ragioni di palatabilità.

Le raccomandazioni contenute nelle linee guida alimentari per garantire l'apporto minimo di acidi grassi essenziali prescrivono almeno 250 mg/giorno di EPA

e DHA, che corrispondono a due porzioni a settimana di pesce o di olio di pesce. Per le donne in gravidanza o in allattamento e per i bambini ci sono ulteriori raccomandazioni su quali pesci evitare in quanto ricchi in mercurio⁷ e altre sull'apporto necessario di DHA per il corretto sviluppo cerebrale e delle membrane cellulari. L'*American Heart Association 2020 Strategic Impact Goals* consiglia l'assunzione di almeno due porzioni da 98 g/settimana di pesce (o olio di pesce) per mantenere lo stato di salute del sistema cardiovascolare⁸ mentre, nei soggetti a rischio moderato-alto, le *U.S. Dietary Guidelines 2010 for Americans* ne raccomandano 112 g (selezionando i prodotti ittici tra quelli più ricchi di Ω -3 PUFA), in modo tale da fornire almeno 1.750 mg/settimana (250 mg/giorno) di EPA e DHA⁷. I pazienti affetti da malattia cardiovascolare ischemica dovrebbero incrementare l'assunzione di EPA e DHA fino a 1 g/die, che è la dose consigliata dal Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto (GISSI) - *Prevention Study*⁹, un importante studio italiano sulla prevenzione cardiovascolare secondaria.

MECCANISMI BIOCHIMICI E MOLECOLARI

Gli Ω -3 PUFA sono ligandi naturali di diversi recettori nucleari e fattori di trascrizione che regolano l'espressione di geni coinvolti nella regolazione dell'omeostasi lipidica, glicidica e del sistema infiammatorio (figura 1). Per esempio, queste molecole modulano l'attività dei recettori nucleari sensori degli acidi grassi PPAR (*peroxisome proliferator activated receptors*) e di NF- κ B (*nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cell*), un fattore di trascrizione che ha un ruolo centrale nella modulazione della risposta infiammatoria¹⁰. Gli Ω -3 PUFA, infatti, contribuiscono alla riduzione dei livelli dei trigliceridi plasmatici¹¹ e alla produzione delle adipocitochine anti-infiammatorie¹². Inoltre, in recenti studi gli Ω -3 PUFA hanno dimostrato un'azione diretta sulla regolazione della attività dei canali ionici di membrana dei miociti¹³, responsabile di una ridotta eccitabilità degli stessi e di minori fluttuazioni intracellulari

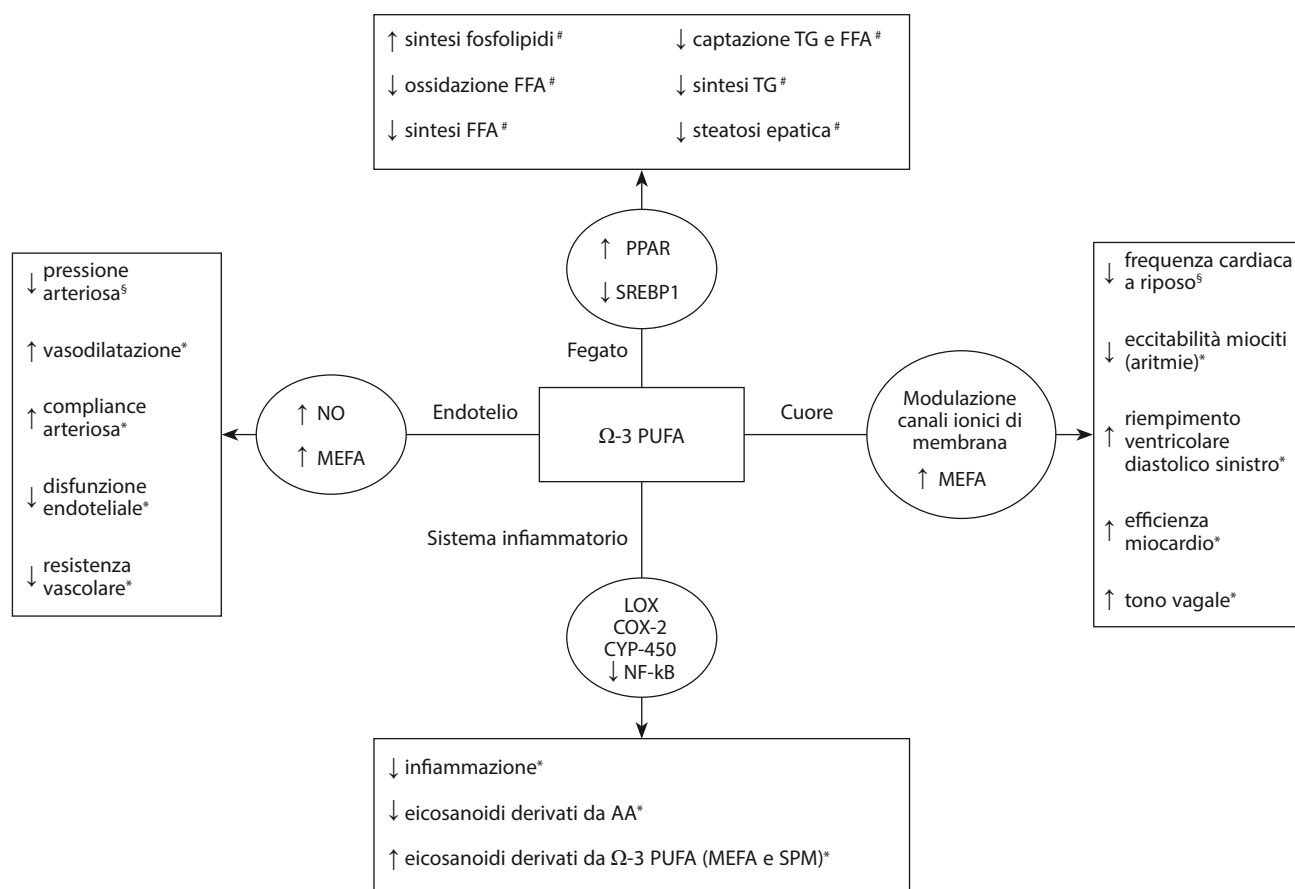


Figura 1 - Effetti metabolici degli Ω -3 PUFA. Rappresentazione schematica delle principali proprietà e dei meccanismi di azione degli Ω -3 PUFA. Abbreviazioni: incremento ($\uparrow$); riduzione ($\downarrow$); arachidonic acid, AA; omega-3 polyunsaturated fatty acid, Ω -3 PUFA; nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells-like, *NF-kB*; sterol regulatory element-binding protein 1, *SREBP1*; peroxisome proliferator activated receptor, *PPAR*; nitrous oxide, *NO*; cyclooxygenase 2, *COX-2*; lipoxygenase, *LOX*; cytochromes *P450*, *CYP-450*; mono-epoxides from eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid, *MEFA*; specialized pro-resolving mediator, *SPM*; free fatty acids, *FFA*; triglycerides, *TG* (*Relazione dose risposta ancora non ben definita; ^s effetto a dosaggio alimentare; # effetto con integrazione a dosaggio elevato).

del calcio, in particolare in cellule ischemiche o danneggiate¹⁴, azione che spiegherebbe gli effetti anti-aritmici osservati in modelli animali e in alcuni studi sull'uomo⁹. La potenziale rilevanza di queste ulteriori proprietà salutistiche dei PUFA non è per nulla da sottovalutare e, benché vi siano ancora dati da chiarire, offre numerosi spunti per futuri approfondimenti e ulteriori ricerche cliniche.

Gli eicosanoidi sono lipidi bioattivi derivanti dal metabolismo degli acidi grassi mediante l'azione di enzimi quali ciclossigenasi, lipossigenasi, citocromo P450 e altre vie non enzimatiche. Alcuni Autori hanno proposto che il consumo di Ω -3 PUFA possa essere

anche associato alla diminuzione della produzione di derivati dell'acido arachidonico (prostaglandine, trombossani e leucotrieni)¹⁵ pro-infiammatori e pro-trombotici (per esempio, il leucotriene-B4 e il trombossano-A2). Di recente sono inoltre stati identificati alcuni eicosanoidi direttamente derivati dagli Ω -3 PUFA come, per esempio, lo *specialized pro-resolving mediator* (SPM)¹⁶ e i monoepossidi di EPA e DHA generati dal CYP450 (MEFA)¹⁷. Questi composti sembrano avere diverse azioni benefiche nella prevenzione della mortalità cardiovascolare connesse alle loro proprietà anti-infiammatorie¹⁸ e vasodilatatrici¹⁹.

FATTORI DI RISCHIO CARDIOVASCOLARE

Trigliceridi plasmatici

Gli Ω -3 PUFA presentano numerose proprietà benefiche sui fattori di rischio cardiovascolari, tra cui il ben noto effetto sulla riduzione dei trigliceridi plasmatici²⁰. Tale effetto è il risultato di una serie di processi biochimici [ridotta disponibilità di acidi grassi per diminuzione della lipogenesi *de novo* (DNL, processo responsabile della conversione dei carboidrati in acidi grassi), ridotta sintesi epatica delle lipoproteine a bassissima densità (VLDL, *very low density lipoprotein*) e incremento della β -ossidazione degli acidi grassi] che inoltre determinano un miglioramento della steatosi epatica e dell'insulino-resistenza²¹. Inoltre, gli Ω -3 PUFA riducono l'attività degli enzimi epatici deputati alla sintesi dei trigliceridi e aumentano (per compensazione) la sintesi di fosfolipidi²². Alle tipiche dosi alimentari, tuttavia, la riduzione dei trigliceridi plasmatici è modesta ed è, quindi, improbabile che da sola possa contribuire alla diminuzione degli eventi cardiovascolari.

Infiammazione

Se gli studi di ricerca di base hanno dimostrato che gli Ω -3 PUFA hanno un'importante azione biologica anti-infiammatoria, non è chiaro se tali effetti anti-infiammatori siano clinicamente significativi a dosi "alimentari". In diversi studi, la supplementazione con Ω -3 PUFA ha dimostrato di ridurre i livelli plasmatici e urinari del leucotriene E₄²³. Tuttavia i risultati per altri biomarcatori infiammatori, quali l'interleuchina-1-beta (IL-1 β) e il fattore di necrosi tumorale-alfa (TNF α) non sono ancora univoci²⁴. L'olio di pesce è stato comunque proposto come terapia aggiuntiva per alcune malattie infiammatorie croniche (per esempio, l'artrite reumatoide²⁵) partendo dall'evidenza emersa in alcune meta-analisi di studi caso-controllo *vs* placebo in cui è stato evidenziato come alte dosi di Ω -3

PUFA (1,7-9,6 g/die) siano effettivamente in grado di controllare la sintomatologia²⁶. L'influenza del consumo di pesce (o di integratori di olio di pesce) sull'infiammazione rappresenta un'area di interesse molto promettente per futuri studi clinici.

Insulino-resistenza e diabete

Alcuni studi osservazionali di coorte hanno inizialmente dimostrato che il consumo di pesce o di Ω -3 PUFA era associato a una maggiore (seppur modesta) incidenza del diabete di tipo 2²⁷. Tuttavia, tali associazioni positive non sono state confermate in studi successivi²⁸ e, al contrario, recentemente è stata evidenziata un'azione protettiva degli Ω -3 PUFA nei confronti dell'insorgenza del diabete mellito²⁹. Una meta-analisi di 26 *trial* clinici randomizzati (RCT) ha dimostrato che la supplementazione con olio di pesce (da 2 fino a 22 g/die) incrementava lievemente la glicemia a digiuno nei pazienti con diabete non-insulino dipendente, mentre nei soggetti con diabete mellito insulino-dipendente gli Ω -3 PUFA sortivano effetti contrari. Inoltre, nella stessa metanalisi è stato dimostrato che, a prescindere dalle azioni sulla glicemia a digiuno, i livelli circolanti di emoglobina glicata non erano significativamente modificati in entrambi i gruppi³⁰. Considerando globalmente questi risultati contraddittori, basati principalmente su variazioni minime della glicemia, gli Ω -3 PUFA sembrano presentare un'azione sostanzialmente neutra sul metabolismo glicidico; sono tuttavia necessarie nuove indagini per chiarire se gli Ω -3 PUFA abbiano o meno effetti clinicamente rilevanti sull'insulino-resistenza e la steatosi epatica, eventi patogenetici fondamentali nell'insorgenza del diabete mellito.

Altri effetti

È stato osservato che gli Ω -3 PUFA riducono la pressione arteriosa e la frequenza cardiaca a riposo³¹. Quest'ultimo effetto è verosimilmente mediato da un'azione sull'elettrofisiologia dei miociti¹⁴, sul

riempimento ventricolare sinistro e sul tono vagale³². La pressione arteriosa sarebbe invece influenzata da un'aumentata sintesi di ossido nitrico con conseguente lieve vasodilatazione sistemica, un aumento della *compliance* arteriosa (59-70) e una riduzione del post-carico³³. Questa capacità di stimolare la produzione di ossido nitrico da parte degli Ω -3 PUFA garantisce inoltre una buona funzionalità endoteliale, con ulteriore beneficio a carico del sistema cardiovascolare³⁴. Tra gli effetti fisiopatologicamente più intriganti, ma anche più difficili da dimostrare in studi sull'uomo, vi sono quelli antiaritmici: esperimenti *in vitro* e su animali suggeriscono che tali effetti siano causati da un'azione diretta sull'elettrofisiologia dei miociti, sul tono del sistema nervoso autonomo e dal miglioramento dell'efficienza del miocardio oltre che da una serie di risposte anti-infiammatorie locali¹⁴. Non sono invece stati evidenziati effetti considerevoli sull'aggregazione piastrinica o sulla coagulazione, come si era inizialmente tentato di dimostrare³⁵.

RISULTATI NELLA PATOLOGIA CARDIOVASCOLARE

Un'ampia varietà di studi osservazionali prospettici e di studi randomizzati ha valutato i potenziali effetti del consumo di pesce o di Ω -3 PUFA sulla mortalità cardiovascolare³⁶. I risultati indicano che il pesce (o l'olio di pesce) è in grado di ridurre in modo significativo la mortalità per patologie cardiovascolari, quali l'infarto miocardico e la morte cardiaca improvvisa in soggetti con e senza malattia coronarica accertata³⁷. In altre metanalisi³⁸ è stata osservata una riduzione della mortalità totale, con un prevedibile maggior beneficio per patologie cardiovascolari rispetto a tutte le altre cause di morte. Correlazioni più modeste sono state invece osservate con la coronaropatia ischemica e le sindromi coronariche non fatali, suggerendo che (a usuali dosi dietetiche) gli Ω -3 PUFA potrebbero ridurre le morti cardiache post-ischemiche, prevalentemente a causa della loro azione antiaritmica¹⁴ più che dell'interferenza sull'evoluzione della malattia coronarica³⁹. Non tutti gli RCT analizzati hanno tuttavia dimostrato

una riduzione della mortalità per malattia coronarica (CHD) in seguito al consumo di Ω -3 PUFA⁴⁰⁻⁴². La presenza in letteratura di risultati non univoci a tal riguardo è da imputare alla difficoltà di rendere omogenei la progettazione di questi studi, i reclutamenti e anche la non linearità del rapporto dose-risposta dell'integrazione con Ω -3 PUFA: per esempio gli studi *Japan Eicosapentaenoic acid Lipid Intervention Study* (JELIS)⁴⁰, *Alpha-Omega*⁴³, *Omega*⁴¹ e *Supplementation with Folate, vitamin B6 and B12 and/or Omega-3 fatty acids* (SU.FOL.OM3)⁴² erano sostanzialmente sottodimensionati per rilevare gli effetti sulla mortalità per CHD; *Alpha-Omega* inoltre intervenendo con 367 mg/die di Ω -3 PUFA su una popolazione con una alimentazione già a elevato contenuto di Ω -3 PUFA (per le caratteristiche intrinseche alla normale dieta Europea, mediana 120 mg/die)¹, non ha ovviamente potuto mostrare risultati soddisfacenti in favore di tale integrazione. Dati contrastanti sono invece stati osservati nella patologia cerebrovascolare di tipo ischemico⁴⁴ e nelle aritmie (fibrillazione atriale⁴⁵, tachicardia o fibrillazione ventricolare⁴⁶). Inoltre, l'uso di Ω -3 PUFA (1 g/die) si associa a una ridotta incidenza⁴⁷ e mortalità (8%) per scompenso cardiaco⁴⁸.

CONCLUSIONI

Numerose evidenze supportano il consumo di Ω -3 PUFA al fine di migliorare i livelli di trigliceridi circolanti, infiammazione e sistema cardiovascolare (miglioramento dell'emodinamica, della *performance* cardiaca, della funzionalità endoteliale e del sistema nervoso autonomo). La scienza di base ha evidenziato che gli Ω -3 PUFA svolgono la loro azione pleiotropica grazie alla modulazione della trascrizione genica, della sintesi di eicosanoidi e dell'elettrofisiologia cellulare. Gli studi osservazionali e *trial* clinici hanno confermato le proprietà metaboliche e un ruolo fondamentale nella riduzione della mortalità globale, specie per le patologie cardiovascolari ischemiche. Il consumo di pesce e derivati andrebbe quindi incoraggiato assieme al consumo di frutta, verdura e olio di oliva⁸, mentre sono necessari ulteriori studi atti a confermare la

relazione diretta tra supplementazione nutraceutica di Ω -3 PUFA e la riduzione degli eventi cardiovascolari, dello scompenso cardiaco, delle aritmie e dell'ictus ischemico.

RINGRAZIAMENTI

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

Bibliografia

- Mozaffarian D, Rimm EB. Fish intake, contaminants, and human health: evaluating the risks and the benefits. *JAMA* 2006; 296(15): 1885-99.
- Roth EM, Harris WS. Fish oil for primary and secondary prevention of coronary heart disease. *Curr Atheroscler Rep* 2010; 12(1): 66-72.
- Roos N, Wahab MA, Chamnan C, Thilsted SH. The role of fish in food-based strategies to combat vitamin A and mineral deficiencies in developing countries. *J Nutr* 2007; 137(4): 1106-9.
- Kaur G, Cameron-Smith D, Garg M, Sinclair AJ. Docosapentaenoic acid (22:5n-3): a review of its biological effects. *Prog Lipid Res* 2011; 50(1): 28-34.
- Burdge G. Alpha-linolenic acid metabolism in men and women: nutritional and biological implications. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004; 7(2): 137-44.
- Wang C, Harris WS, Chung M, et al. n-3 Fatty acids from fish or fish-oil supplements, but not alpha-linolenic acid, benefit cardiovascular disease outcomes in primary- and secondary-prevention studies: a systematic review. *Am J Clin Nutr* 2006; 84(1): 5-17.
- McGuire S. US Department of Agriculture and US Department of Health and Human Services, Dietary Guidelines for Americans, 2010. 7th Edition, Washington, DC: US Government Printing Office, January 2011. *Adv Nutr* 2011; 2(3): 293-4.
- Lloyd-Jones DM, Hong Y, Labarthe D, et al. Defining and setting national goals for cardiovascular health promotion and disease reduction: the American Heart Association's strategic Impact Goal through 2020 and beyond. *Circulation* 2010; 121(4): 586-613.
- Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. *Lancet* 1999; 354(9177): 447-55.
- Deckelbaum RJ, Worgall TS, Seo T. n-3 fatty acids and gene expression. *Am J Clin Nutr* 2006; 83(6 Suppl): 1520S-5S.
- Sheena V, Hertz R, Noursbeck J, et al. Transcriptional regulation of human microsomal triglyceride transfer protein by hepatocyte nuclear factor-4alpha. *J Lipid Res* 2005; 46(2): 328-41.
- Itoh M, Suganami T, Satoh N, et al. Increased adiponectin secretion by highly purified eicosapentaenoic acid in rodent models of obesity and human obese subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27(9): 1918-25.
- Ferrier GR, Redondo I, Zhu J, Murphy MG. Differential effects of docosahexaenoic acid on contractions and L-type Ca^{2+} current in adult cardiac myocytes. *Cardiovasc Res* 2002; 54(3): 601-10.
- Leaf A, Kang JX, Xiao YF, Billman GE. Clinical prevention of sudden cardiac death by n-3 polyunsaturated fatty acids and mechanism of prevention of arrhythmias by n-3 fish oils. *Circulation* 2003; 107(21): 2646-52.
- Caughey GE, Mantzioris E, Gibson RA, et al. The effect on human tumor necrosis factor alpha and interleukin 1 beta production of diets enriched in n-3 fatty acids from vegetable oil or fish oil. *Am J Clin Nutr* 1996; 63(1): 116-22.
- Serhan CN. Novel lipid mediators and resolution mechanisms in acute inflammation: to resolve or not? *Am J Pathol* 2010; 177(4): 1576-91.
- Arnold C, Konkel A, Fischer R, Schunck WH. Cytochrome P450-dependent metabolism of omega-6 and omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids. *Pharmacol Rep* 2010; 62(3): 536-47.
- Serhan CN, Chiang N, Van Dyke TE. Resolving inflammation: dual anti-inflammatory and pro-resolution lipid mediators. *Nat Rev Immunol* 2008; 8(5): 349-61.
- Morin C, Sirois M, Echave V, et al. Relaxing effects of 17(18)-EpETE on arterial and airway smooth muscles in human lung. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2009; 296(1): L130-9.
- McCombie G, Browning LM, Titman CM, et al. Omega-3 oil intake during weight loss in obese women results in remodelling of plasma triglyceride and fatty acids. *Metabolomics* 2009; 5(3): 363-74.
- Gonzalez-Periz A, Horrillo R, Ferre N, et al. Obesity-induced insulin resistance and hepatic steatosis are alleviated by omega-3 fatty acids: a role for resolvins and protectins. *FASEB J* 2009; 23(6): 1946-57.
- Clarke SD. Polyunsaturated fatty acid regulation of gene transcription: a molecular mechanism to improve the metabolic syndrome. *J Nutr* 2001; 131(4): 1129-32.
- Shearer GC, Harris WS, Pedersen TL, Newman JW. Detection of omega-3 oxylipins in human plasma and response to treatment with omega-3 acid ethyl esters. *J Lipid Res* 2010; 51(8): 2074-81.
- Yusof HM, Miles EA, Calder P. Influence of very long-chain n-3 fatty acids on plasma markers of inflammation in middle-aged men. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2008; 78(3): 219-28.
- James M, Proudman S, Cleland L. Fish oil and rheumatoid arthritis: past, present and future. *Proc Nutr Soc* 2010; 69(3): 316-23.
- Goldberg RJ, Katz J. A meta-analysis of the analgesic effects of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation for inflammatory joint pain. *Pain* 2007; 129(1-2): 210-23.
- Djousse L, Gaziano JM, Buring JE, Lee IM. Dietary omega-3 fatty acids and fish consumption and risk of type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* 2011; 93(1): 143-50.
- Brostow DP, Odegaard AO, Koh WP, et al. Omega-3 fatty acids and incident type 2 diabetes: the Singapore Chinese Health Study. *Am J Clin Nutr* 2011; 94(2): 520-6.
- Djousse L, Biggs ML, Lemaitre RN, et al. Plasma omega-3 fatty acids and incident diabetes in older adults. *Am J Clin Nutr* 2011; 94(2): 527-33.
- Friedberg CE, Janssen MJ, Heine RJ, Grobbee DE. Fish oil and glycemic control in diabetes. A meta-analysis. *Diabetes Care* 1998; 21(4): 494-500.
- Mozaffarian D, Geelen A, Brouwer IA, et al. Effect of fish oil on heart rate in humans: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Circulation* 2005; 112(13): 1945-52.
- O'Keefe JH Jr, Abuissa H, Sastre A, et al. Effects of omega-3 fatty acids on resting heart rate, heart rate recovery after exercise, and heart rate variability in men with healed myocardial infarctions and depressed ejection fractions. *Am J Cardiol* 2006; 97(8): 1127-30.
- Nestel P, Shige H, Pomeroy S, et al. The n-3 fatty acids eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid increase systemic arterial compliance in humans. *Am J Clin Nutr* 2002; 76(2): 326-30.
- Doshi SN, Naka KK, Payne N, et al. Flow-mediated dilatation following wrist and upper arm occlusion in humans: the contribution of nitric oxide. *Clin Sci (Lond)* 2001; 101(6): 629-35.
- Kristensen SD, Iversen AM, Schmidt EB. n-3 polyunsaturated fatty acids and coronary thrombosis. *Lipids* 2001; 36 Suppl: S79-S82.

36. He K, Song Y, Daviglius ML, et al. Accumulated evidence on fish consumption and coronary heart disease mortality: a meta-analysis of cohort studies. *Circulation* 2004; 109(22): 2705-11.
37. Leon H, Shibata MC, Sivakumaran S, et al. Effect of fish oil on arrhythmias and mortality: systematic review. *BMJ* 2008; 337: a2931.
38. Marik PE, Varon J. Omega-3 dietary supplements and the risk of cardiovascular events: a systematic review. *Clin Cardiol* 2009; 32(7): 365-72.
39. Siscovick DS, Lemaitre RN, Mozaffarian D. The fish story: a diet-heart hypothesis with clinical implications: n-3 polyunsaturated fatty acids, myocardial vulnerability, and sudden death. *Circulation* 2003; 107(21): 2632-4.
40. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 2007; 369(9567): 1090-8.
41. Rauch B, Schiele R, Schneider S, et al. OMEGA, a randomized, placebo-controlled trial to test the effect of highly purified omega-3 fatty acids on top of modern guideline-adjusted therapy after myocardial infarction. *Circulation* 2010; 122(21): 2152-9.
42. Galan P, Kesse-Guyot E, Czernichow S, et al. Effects of B vitamins and omega 3 fatty acids on cardiovascular diseases: a randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2010; 341: c6273.
43. Kromhout D, Giltay EJ, Geleijnse JM. n-3 fatty acids and cardiovascular events after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2010; 363(21): 2015-26.
44. He K, Song Y, Daviglius ML, et al. Fish consumption and incidence of stroke: a meta-analysis of cohort studies. *Stroke* 2004; 35(7): 1538-42.
45. Frost L, Vestergaard P. n-3 Fatty acids consumed from fish and risk of atrial fibrillation or flutter: the Danish Diet, Cancer, and Health Study. *Am J Clin Nutr* 2005; 81(1): 50-4.
46. Brouwer IA, Zock PL, Camm AJ, et al. Effect of fish oil on ventricular tachyarrhythmia and death in patients with implantable cardioverter defibrillators: the Study on Omega-3 Fatty Acids and Ventricular Arrhythmia (SOFA) randomized trial. *JAMA* 2006; 295(22): 2613-9.
47. Dijkstra SC, Brouwer IA, van Rooij FJ, et al. Intake of very long chain n-3 fatty acids from fish and the incidence of heart failure: the Rotterdam Study. *Eur J Heart Fail* 2009; 11(10): 922-8.
48. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, et al. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372(9645): 1223-30.

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
CB1 9NL Cambridge, United Kingdom
Tel: + 44 (0) 1223 426356
Fax: + 44 (0) 1223 437515
E-mail: michele.vacca@mrc-hnr.cam.ac.uk

La malattia del tronco comune: un caso di test non invasivi negativi in un soggetto a elevato rischio occupazionale

*The left main coronary artery disease.
A case of negative non-invasive tests
in a patient with high occupational risk*

Caterina Rizzo¹, Domenico Vestito², Umberto Rizzo², Massimo Iacoviello³

¹ Medicina specializzando, Unità operativa di Cardiologia Universitaria

DAI Cardioracico, Azienda Universitaria-Ospedaliera, Policlinico di Bari

² Medico Responsabile del Servizio di Cardioangiologia, Clinica "Mater Dei" - CBH, Bari

³ Direttore Medico dell'Unità operativa di Cardiologia Universitaria DAI Cardioracico,
Azienda Universitaria-Ospedaliera, Policlinico di Bari

Abstract

La malattia del tronco comune coronarico si riscontra in circa il 5-10% dei soggetti sottoposti a coronarografia per cardiopatia ischemica nota o sospetta. Tranne rare eccezioni, il paziente che manifesta stenosi del tronco comune si presenta con angina pectoris a bassa soglia o a riposo oppure con una vera e propria sindrome coronarica acuta. Tradizionalmente, la rivascolarizzazione chirurgica mediante bypass è stata considerata il trattamento di scelta per la stenosi del tronco comune. L'introduzione degli *stent* medicati ha tuttavia rivoluzionato tale trattamento e, al giorno d'oggi, numerosi centri trattano frequentemente questa malattia con angioplastica e impianto di *stent*.

Parole chiave: tronco comune, stenosi coronarica, rischio occupazionale, test non invasivi

Significant stenosis of the left main coronary artery occurs in about 5-10% of patients undergoing selective coronary angiography for known or suspected coronary artery disease. With very few exceptions, patients with left main stenosis have severe symptoms such as angina pectoris at rest or with low effort threshold or present with a true acute coronary syndrome. Traditionally, coronary revascularization by means of bypass surgery was considered the best treatment for left main stenosis. The introduction of drug-eluting stents has provided new opportunities for the treatment and, actually, many centers frequently perform angioplasty with stenting of left main disease.

Key words: left main coronary artery, coronary stenosis, occupational risk, non-invasive tests

INTRODUZIONE

In Italia, le malattie cardiovascolari sono causa del 45-50% della mortalità globale. La cardiopatia ischemica da sola è a propria volta responsabile del 35% dei decessi dovuti a malattie cardiovascolari. Si stima che la mortalità annuale per le forme tipiche di cardiopatia ischemica (angina, infarto e morte improvvisa) sia tra 70.000 e 80.000 casi l'anno.

L'aterosclerosi coronarica è la causa più frequente della cardiopatia ischemica. In tale ambito, la stenosi del tronco comune (TC) presenta significative implicazioni in termini di morbidità e mortalità, essendo il TC della coronaria di sinistra il segmento coronarico tributario, in assoluto, della maggior quota di miocardio ventricolare sinistro. Molto rilevante, sul piano fisiopatologico, clinico e prognostico, appare la stenosi del TC non protetto, cioè in assenza di circolo

collaterale o di condotti di bypass pervi per il sistema coronarico sinistro.

La stenosi significativa del TC si riscontra in circa il 5-10% dei soggetti sottoposti a coronarografia selettiva per cardiopatia ischemica nota o sospetta; essa inoltre si associa frequentemente a malattia coronarica multivasale e anche a malattia aterosclerotica multi-distrettuale¹.

L'approccio diagnostico alla stenosi del TC ricalca solitamente quello della cardiopatia ischemica in generale. Tuttavia, il fatto che tale vaso sia tributario di circa il 70-80% della circolazione del ventricolo sinistro fa sì che una stenosi di almeno il 50% del diametro di riferimento di questo segmento coronarico diventi emodinamicamente, clinicamente e prognosticamente significativa.

Tranne rare eccezioni, pertanto, il paziente affetto da stenosi del TC si presenta con angina pectoris a bassa soglia o a riposo oppure con una vera e propria sindrome coronarica acuta (tipicamente angina instabile o infarto miocardico acuto).

Tradizionalmente, la rivascolarizzazione coronarica chirurgica mediante bypass era considerata il trattamento di scelta per la stenosi del TC, specie alla luce dei risultati non soddisfacenti ottenuti in passato con l'angioplastica coronarica percutanea (*percutaneous transluminal coronary angioplasty*, PTCA) con solo pallone o con gli *stent* tradizionali. L'introduzione degli *stent* medicati, capaci di ridurre in modo significativo il tasso di re-stenosi e la necessità di nuove rivascolarizzazioni in sede di precedente PTCA, ha tuttavia rivoluzionato il trattamento di questo tipo di lesione coronarica.

Tuttavia, bisogna considerare che le possibilità di trattamento percutaneo di questa malattia dipendono strettamente dal sito della lesione aterosclerotica (corpo, regione ostiale o biforcazione del TC) e dalla tecnica di impianto utilizzata.

Il primo studio che ha confrontato le strategie di intervento per la stenosi del TC è lo studio SYNTAX (*SYnergy between percutaneous coronary intervention with TAXus and cardiac surgery*). Si tratta di uno studio randomizzato, controllato, di grandi dimensioni (1.800 pazienti). I soggetti arruolati, tutti affetti da malattia coronarica trivasale e/o del tronco comune

non protetto, sono stati randomizzati a trattamento con PTCA e impianto di *stent* a rilascio di paclitaxel oppure a rivascolarizzazione chirurgica mediante bypass aortocoronarico².

CASO CLINICO

Il caso clinico riguarda un paziente di 55 anni, di sesso maschile, conducente di veicoli adibiti al trasporto pubblico, con i seguenti fattori di rischio cardiovascolare: ipertensione arteriosa in trattamento farmacologico con Ace-inibitori, diabete mellito di tipo II in trattamento con ipoglicemizzanti orali, abitudine tabagica, familiarità per cardiopatia ischemica.

Ha sempre negato dolore toracico di tipo anginoso.

Il paziente effettua controlli cardiologici periodici. Nell'ambito di tali valutazioni è stato stimato un punteggio *Morise Risk Score*³ pari a 12, ottenuto sulla base dell'età e dei fattori di rischio cardiovascolare, che colloca il paziente in una categoria di rischio intermedio di probabilità pre-test di malattia coronarica.

Il test da sforzo al cicloergometro, eseguito presso la nostra UO nel mese di febbraio 2014, ha evidenziato la comparsa, al picco dello sforzo, di sottoslivellamento ascendente del tratto ST di circa 1 mm da V4 a V6 in paziente asintomatico per angor e ha concluso per test di dubbia interpretazione.

Il paziente è stato quindi sottoposto a una valutazione cardiologica più approfondita.

L'anamnesi dettagliata ha rilevato la presenza di una lieve sensazione di sbandamento e vertigine in seguito a sforzi di moderata entità in assenza di episodi di dolore anginoso (*Canadian Cardiovascular Society Class*: 0).

Sono stati pertanto effettuati una serie di esami strumentali di primo e di secondo livello.

L'ecocardiogramma 2D-Doppler ha evidenziato una lieve ipertrofia concentrica del ventricolo sinistro con buona funzione sistolica. Frazione di eiezione ventricolare sinistra: 60%.

L'ecocolor Doppler dei tronchi sovraortici è risultato nei limiti della norma.

La riserva coronarica valutata non invasivamente

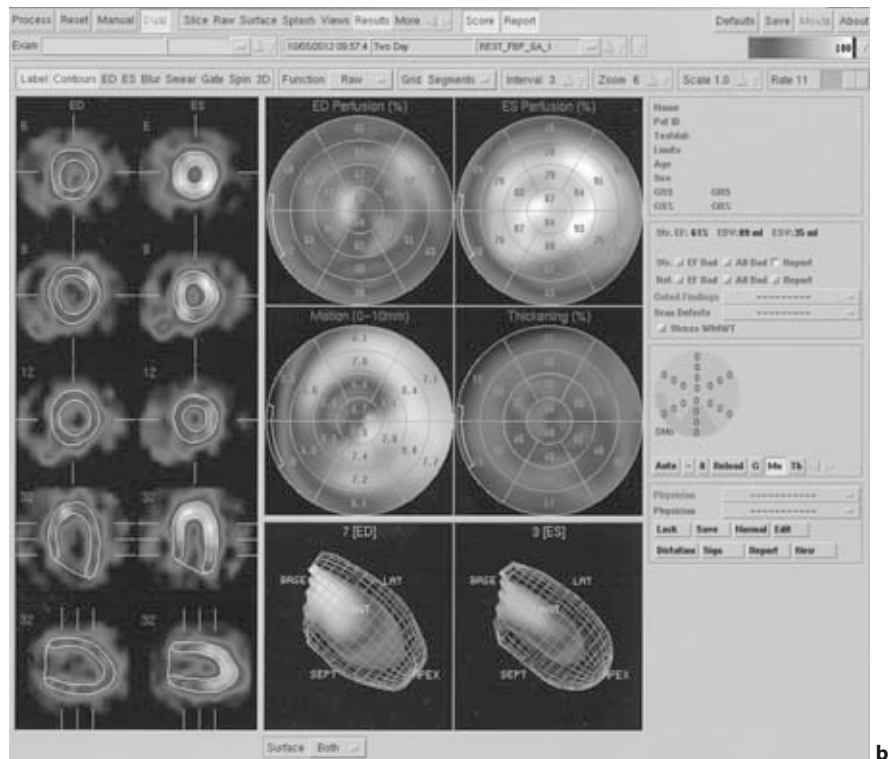
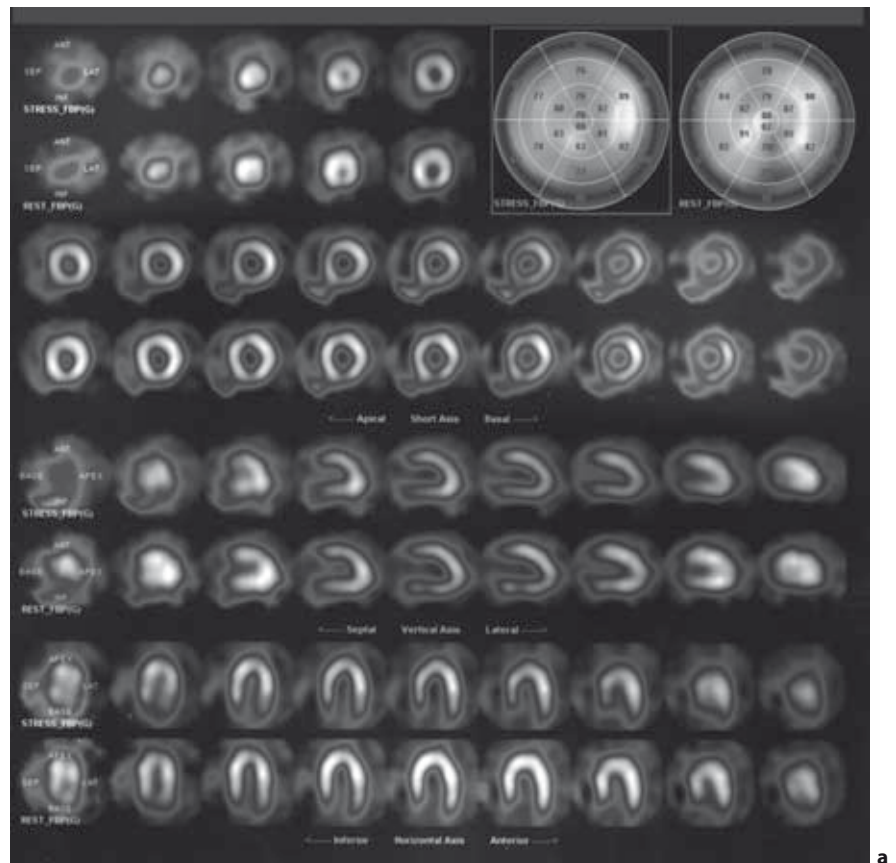


Figura 1 - Scintigrafia miocardica: le immagini non mostrano significativi difetti della perfusione miocardica.

mediante eco-Doppler coronarico e iniezione endovenosa di adenosina è risultata normale a carico dei vasi esplorati (arteria discendente anteriore, TC, circolo posteriore).

La scintigrafia miocardica a riposo e da sforzo ha dimostrato l'assenza di significativi difetti della perfusione miocardica (figura 1).

In accordo con il *Duke Treadmill Score*, che valuta la *performance* all'esercizio e la sintomatologia accusata, il rischio prognostico di eventi ischemici cardiovascolari per questo paziente sarebbe stato effettivamente molto basso.

Tuttavia, considerando che le attuali linee guida europee pongono indicazione in classe IIB allo studio coronarografico per rischio occupazionale (il paziente svolgeva attività di conducente di veicoli adibiti al servizio pubblico), si è proceduto comunque all'esecuzione dell'angiografia coronarica (figura 2).

La coronarografia ha evidenziato una stenosi ostiale del TC del 50%. L'esame è stato completato con ecografia intravascolare (*intravascular ultrasound-IVUS*: *minimal luminal area* <6 mm²; *minimal luminal diameter* <2,9 mm) e con valutazione della *fractional flow reserve* (FFR), risultata pari a 0,70.

Si è deciso pertanto di sottoporre il paziente a intervento di rivascolarizzazione chirurgica mediante bypass aorto-coronarico (CABG), eseguito con impianto di arteria mammaria interna sinistra su ramo discendente anteriore. Dopo sei mesi di *follow-up*, il paziente permane asintomatico.



Figura 2 - Esame coronarografico.

DISCUSSIONE

Secondo la letteratura, nel caso specifico la lesione ostiale del TC sarebbe stata tecnicamente trattabile anche mediante angioplastica coronarica (PCI).

Difatti, i risultati ottenuti con PCI nel trattamento di lesioni del TC dipendono molto dalla localizzazione della lesione che può essere confinata soltanto all'ostio come nel nostro caso o al tratto intermedio (*mid-shaft*), regioni queste facilmente aggredibili, dove l'impianto di un unico *stent* permette di ottenere eccellenti risultati. Un recente registro multicentrico che ha arruolato 147 pazienti, con malattia dell'ostio o del *mid-shaft* del TC, trattati con *stent* medicati (*sirolimus* e *paclitaxel-eluting stent*), ha riportato ottimi risultati al *follow-up* clinico eseguito a più di due anni: 2,7% di mortalità cardiaca e solo il 4,7% di necessità di reintervento⁴. Questi risultati sono certamente comparabili a quelli della chirurgia.

Differentemente, i pazienti con interessamento del tratto distale del TC, a livello della biforcazione tra il ramo discendente anteriore e circonflesso, rappresentano certamente la categoria più complessa da trattare: tali lesioni di biforcazione richiedono spesso l'impianto di due *stent*, con risultati meno favorevoli nel lungo termine. L'esperienza iniziale della *Scripps Clinic* ha incluso 50 pazienti, di cui il 94% con malattia prevalentemente del TC distale⁵. Nell'84% dei pazienti sono stati utilizzati due *stent*. I risultati a nove mesi di questo registro mostrano una mortalità cardiaca del 2%, ma un'incidenza di nuova rivascolarizzazione del 38%.

Tuttavia, anche nell'ambito del trattamento percutaneo del TC distale si sono verificati dei rilevanti miglioramenti, primo su tutti è l'utilizzo del *provisional stenting*, cioè l'utilizzo di un unico *stent* che va dal TC a uno dei due rami coronarici (generalmente il discendente anteriore) con riserva di impianto di un eventuale secondo *stent* nei casi di risultato subottimale. In un registro di 773 pazienti con interessamento del TC distale⁶ è stato osservato che l'utilizzo del *provisional stenting* riduce significativamente la necessità di reintervento rispetto all'impianto di due *stent*.

Il *follow-up* a 5 anni dello studio SYNTAX⁷ conferma

che il bypass aorto-coronarico rimane lo *standard of care* nei pazienti che presentano lesioni complesse del TC aventi un SYNTAX Score intermedio o elevato, mentre il trattamento con PCI rappresenterebbe un'alternativa accettabile alla rivascolarizzazione chirurgica per lesioni di bassa severità (SYNTAX score <33).

Nel caso clinico trattato, nonostante un SYNTAX score pari a 11 e la localizzazione della lesione, il rischio di morte improvvisa e il basso rischio operatorio, definito da un Euroscore pari a 1,20, hanno fatto propendere per la rivascolarizzazione chirurgica.

A oggi le linee guida europee⁸ riservano la PCI del TC ai casi in cui non vi siano altre opzioni di rivascolarizzazione.

Bisogna altresì considerare il fatto che gli attuali test di ischemia inducibile, anche i più accurati, non hanno una sensibilità del 100%. Conseguentemente, nei pazienti che svolgono professioni a rischio, i test non invasivi, soprattutto se dubbi, non appaiono sufficienti a escludere con certezza la patologia coronarica. In tali casi risulta cruciale un'accurata valutazione clinico-anamnestica e l'approccio invasivo appare, in alcuni casi, irrinunciabile.

In alternativa all'angiografia coronarica nel prossimo futuro potranno essere prese in considerazione metodiche non invasive, quali la TC coronarica che al momento presenta un buon valore predittivo negativo, ma un insoddisfacente valore predittivo positivo. Ciò, allo stato attuale, la rende vantaggiosa solo nei pazienti con probabilità pre-test di malattia coronarica molto bassa.

Bibliografia

1. Sheiban I, Biondi Zocca G, Moretti C. La malattia del tronco comune: inespugnabile baluardo della chirurgia coronarica o ennesimo trionfo della cardiologia interventistica? *G Ital Cardiol* 2009; 10(2): 113-7.
2. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, et al.; for the SYNTAX Investigators. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009; 360(10): 961-72.
3. Morise A, Evans M, Jalisi F, Shetty R, Stauffer M. A pretest prognostic score to assess patients undergoing exercise or pharmacological stress testing. *Heart* 2007; 93(2): 200-4.
4. Chieffo A, Park SJ, Valgimigli M, et al. Favorable long-term outcome after drug-eluting stent implantation in non-bifurcation lesions that involve unprotected left main coronary artery: a multicenter registry. *Circulation* 2007; 116(2): 158-62.
5. Price MJ, Cristea E, Sawhney N, et al. Serial angiographic follow-up of sirolimus-eluting stents for unprotected left main coronary artery revascularization. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47(4): 871-7.
6. Palmerini T, Marzocchi A, Tamburino C, et al. Impact of bifurcation technique on 2-year clinical outcomes in 773 patients with distal unprotected left main coronary artery stenosis treated with drug-eluting stents. *Circ Cardiovasc Interv* 2008; 1(3): 185-92.
7. Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet* 2013; 381(9867): 629-38.
8. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al. ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *EuroIntervention* 2014 Sep 3. pii: 20140826e.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Caterina Rizzo
Via L. Sturzo, 13
70010 Capurso (BA)
Tel.: 3205687304
E-mail: k.rizzo@live.it

Pacemaker VDD con morfologia alternante o ciclica dei complessi stimolati: qual è il meccanismo?

Vincenzo Carbone¹, Massimo Scimone²

¹ ARCA Campania, Comitato Scientifico Fondazione Obiettivo Cuore ONLUS

² Servizio di Cardiologia pediatrica e fetale,
Azienda Sanitaria Provinciale di Reggio Calabria, Presidio Ospedaliero di Scilla

Il tracciato della figura 1 è stato registrato in un soggetto asintomatico di 58 anni, portatore da circa tre anni di un *pacemaker* bicamerale VDD monocattodo (*single lead*), impiantatogli per un blocco atrio-ventricolare (A-V) di II grado. L'intervallo A-V (sAVI) è programmato a 140 ms.

L'elettrocardiogramma (ECG) mostra una costante attività di *pacing* ventricolare (tutti i complessi QRS

sono preceduti da uno *spike*) con frequenza di 95 impulsi/minuto, sincronizzata sull'attività atriale spontanea, che è di origine sinusale. Inaspettatamente, però, i ventricologrammi mostrano un curioso *pattern* morfologico: complessi QRS larghi (160 ms), associati a marcate anomalie secondarie della ripolarizzazione, si alternano con regolarità a complessi relativamente stretti (100 ms) e con ripolarizzazione molto meno

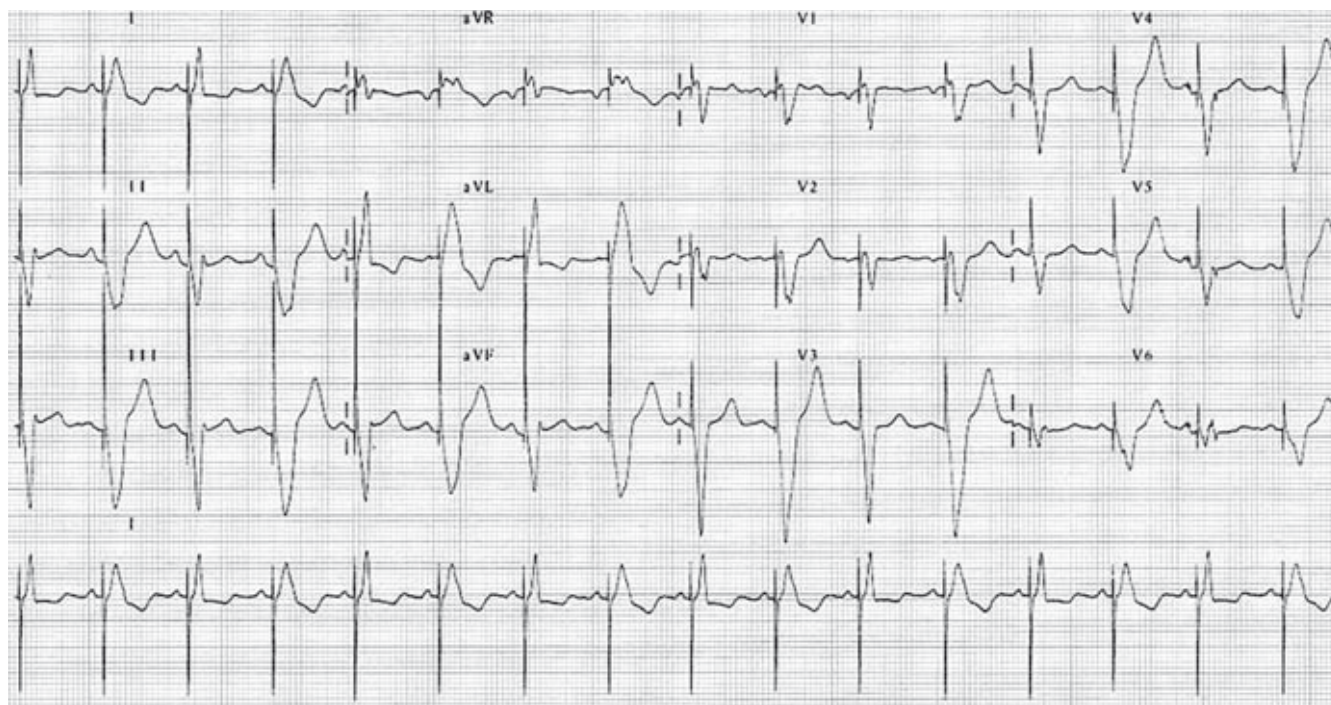


Figura 1 - ECG a 12 derivazioni + I derivazione lunga. Nonostante i complessi QRS siano tutti preceduti da uno stimolo atrio-guidato, essi mostrano una morfologia alternante.

alterata. A prima vista questi complessi stretti non sembrano elettroindotti, ma la morfologia ne suggerisce, piuttosto, l'origine sinusale: circostanza che lascia ipotizzare l'inefficacia dei rispettivi stimoli artificiali. I cicli P-P e quelli V-V sono regolari. Non esiste alcuna apprezzabile differenza nella durata dell'sAVI in relazione alla diversa morfologia dei complessi QRS.

Qual è il meccanismo alla base dell'insolita presentazione elettrocardiografica di questa stimolazione atrio-guidata? Il funzionamento del generatore può essere considerato fisiologico o esprime, al contrario, un'anomalia? E di quale tipologia di malfunzionamento si tratta?

ALTERNANZA MORFOLOGICA DEI COMPLESSI ELETTROINDOTTI: POSSIBILI DINAMICHE ELETTROFISIOLOGICHE

Quando, in corso di *pacing* ventricolare destro, i QRS preceduti da *spike* mostrano un'alternanza tra il classico *pattern* morfologico – complessi larghi a configurazione tipo blocco di branca sinistra (BBS), slivellamento di J-ST e polarità delle onde T di segno opposto, "discordante", rispetto alla polarità prevalente dei ventricologrammi – e una morfologia normale o meno alterata, i meccanismi elettrogenetici potenzialmente implicati sono i seguenti:

- presenza di **extrasistoli ventricolari telediastoliche bigemine che traggono origine dal ventricolo sinistro**. In quest'evenienza, a battiti alternati il fronte di attivazione extrasistolico provvede a depolarizzare il ventricolo sinistro proprio mentre, pressoché simultaneamente, il ventricolo destro viene catturato dallo stimolo erogato dal generatore. Il risultato è un battito di fusione che "normalizza" la morfologia del QRS rispetto a quando l'attivazione dei ventricoli è totalmente elettroindotta. Ciò avviene perché, di fatto, l'extrasistole, a causa del suo sito di origine a sinistra e della sua temporizzazione nella fase finale della diastole, anticipa l'attivazione del ventricolo sinistro di un tempuscolo sufficiente a rendere simultanea (o quasi) la depo-

larizzazione dei due ventricoli, così annullando o mitigando l'asincronismo interventricolare provocato dal *pacing* a destra;

- **blocco d'uscita (o difetto di stimolazione) 2:1, in presenza di normale conduzione A-V**. Se la cattura della camera ventricolare da parte dell'elettrostimolo fallisce in battiti alternati e se la conduzione spontanea del paziente è conservata, un complesso su due (quello corrispondente allo stimolo inefficace) risulta di normale morfologia, perché generato dalla propagazione ai ventricoli del fronte d'onda nativo proveniente dall'atrio. Per dare supporto a quest'interpretazione è necessario dimostrare che i complessi stretti siano esclusiva espressione della conduzione A-V intrinseca e non, piuttosto, battiti di fusione. Tale dimostrazione, tuttavia, è possibile solo se nel tracciato sono presenti complessi QRS non preceduti da *spike* (cioè complessi spontanei "puri"), che possano servire come termine di confronto;
- presenza di **un blocco A-V di II grado 2:1**. In questa evenienza i complessi stretti preceduti da *spike* esprimono l'impulso sinusale condotto nell'ambito del rapporto 2:1 e rappresentano **battiti di fusione** (l'attivazione ventricolare deriva dal concorso del fronte di depolarizzazione nativo e di quello artificiale) oppure **pseudo-fusioni** (i complessi sono del tutto spontanei e l'iscrizione dello *spike* al loro interno è frutto di una mera coincidenza temporale, ininfluenza ai fini dell'attivazione miocardica perché lo stimolo cade su un tessuto già reso refrattario dalla diffusione distale dell'impulso sinusale). I complessi totalmente elettroindotti, invece, si manifestano quando la propagazione anterograda dell'attività atriale intrinseca s'interrompe nella giunzione A-V, cioè in battiti alternati.

DISCUSSIONE E DIAGNOSI DIFFERENZIALE

Il meccanismo descritto al primo punto è difficilmente sostenibile nel caso in oggetto, perché nell'intero tracciato non sono mai visibili extrasistoli ventricolari

“pure”, cioè non realizzanti battiti di fusione; inoltre, gli intervalli P-V (tra una P sinusale e il successivo *spike* ventricolare) sono rigorosamente costanti e identici nei complessi larghi e in quelli relativamente stretti, il che rende ancor meno plausibile l’ipotesi che questi ultimi siano battiti di fusione generati dall’intervento di extrasistoli ventricolari telediastoliche atteggiate in bigeminismo. Il meccanismo di cui al secondo punto, per quanto basato sull’eccezionale eventualità che il blocco d’uscita si manifesti secondo un rapporto 2:1 fisso e stabile, è teoricamente possibile ma, come già detto, richiede la valutazione comparativa dei complessi stretti preceduti da *spike* con complessi sicuramente derivanti dalla conduzione A-V spontanea (cioè, senza alcuno *spike* al loro interno). Infatti, solo in caso di perfetta identità morfologica tra questi due tipi di ventricologrammi si può escludere che i QRS stretti preceduti da *spike* siano delle fusioni, una situazione che sarebbe in netto contrasto con l’ipotesi del blocco d’uscita. Nel presente ECG, però, non si osserva alcun complesso che non sia associato a *spike*, il che non

consente di trarre conclusioni in merito alla validità di tale ipotesi elettrogenetica.

La figura 2 riporta le derivazioni periferiche di un tracciato registrato allo stesso paziente due ore più tardi. Anche in questo caso tutti i complessi QRS sono preceduti da *spike*; l’sAVI misura, come da programmazione, 140 ms e la frequenza del *pacing* atrio-guidato è 94 impulsi/minuto. La morfologia dei ventricologrammi elettroindotti mostra, ora, un comportamento ancora più bizzarro, poiché una coppia di complessi “stretti” è sistematicamente intervallata a un QRS largo; inoltre, nell’ambito di ciascun raggruppamento di tre complessi ventricolari (due relativamente stretti e uno largo) si osserva un “gradiente” crescente nella durata, nel voltaggio e nel grado di alterazione della ripolarizzazione (il primo QRS misura 100 ms, ha il voltaggio in assoluto più contenuto e presenta una modesta alterazione di ST-T; il secondo QRS misura 120 ms, mostra un voltaggio maggiore del primo ed è seguito da un ST-T sensibilmente più alterato; il terzo QRS, infine, misura 160 ms, è di voltaggio ancora

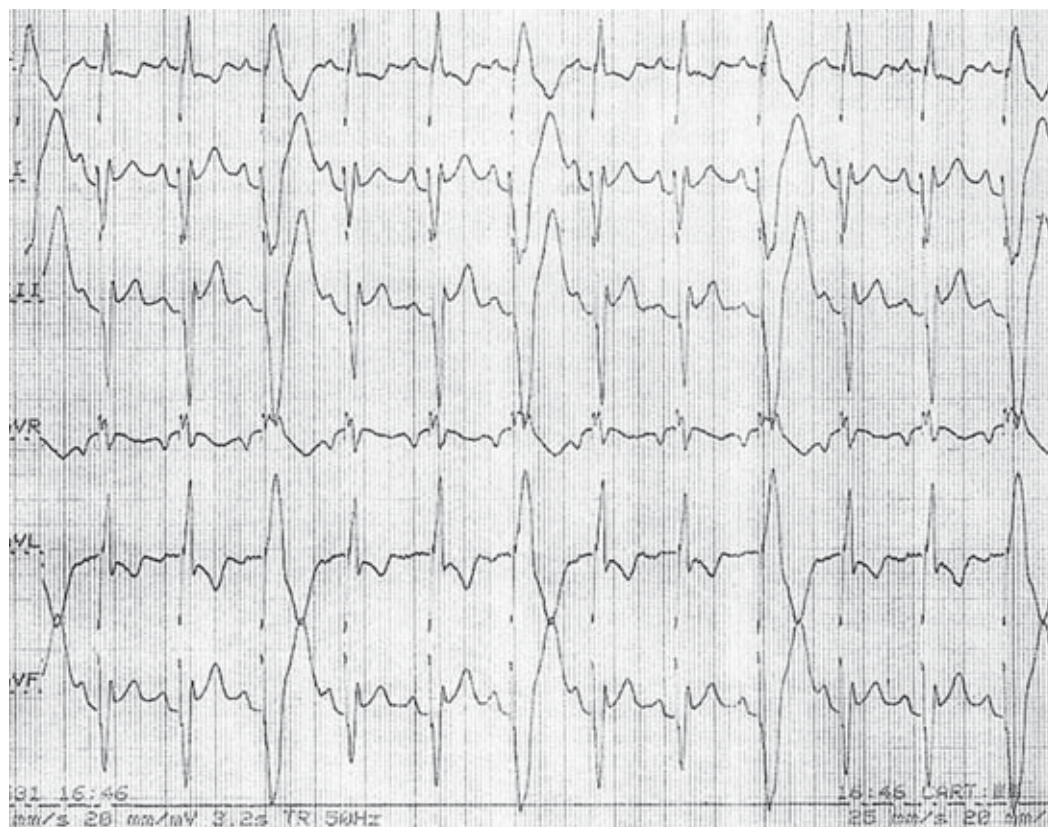


Figura 2 - Tracciato registrato allo stesso paziente due ore più tardi (derivazioni periferiche). Stimolazione ventricolare atrio-guidata con sistematico sensing/tracking dell’attività atriale. Solo ogni terzo *spike* si associa a cattura totale della camera ventricolare (stimolazione apicale destra). Vedi testo.

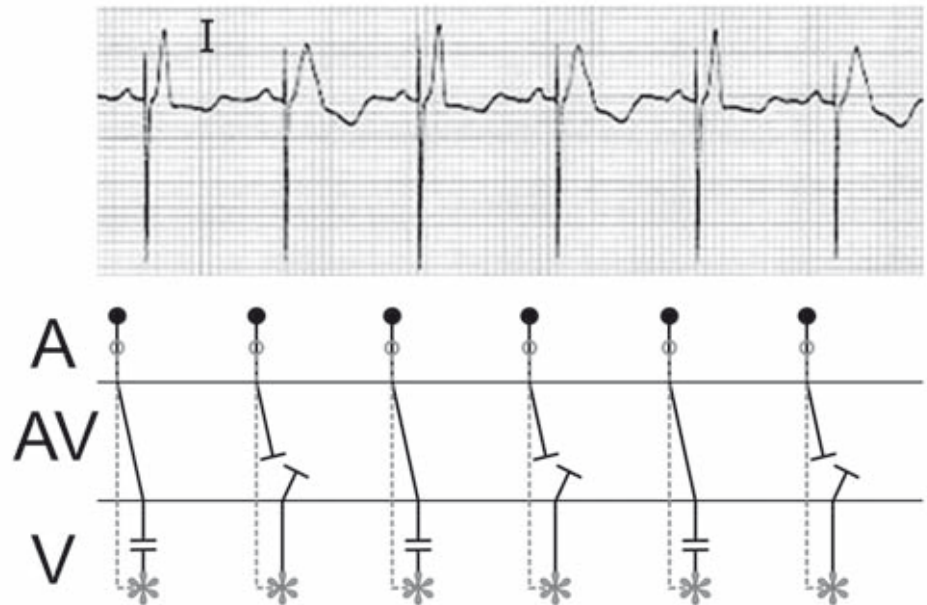


Figura 3 - Interpretazione diagrammatica della morfologia alternante dei complessi elettroindotti. Spiegazione nel testo.

maggiore e presenta ancor più grossolane anomalie della ripolarizzazione). Solo con la terza coppia di complessi stretti (battiti 8 e 9) si osserva un'inversione del "gradiente" morfologico tra il primo e il secondo QRS (il complesso 8 è simile al secondo battito di altri raggruppamenti, e il contrario accade per il complesso 9). Le caratteristiche elettrocardiografiche descritte indicano in maniera inoppugnabile l'esistenza di **battiti di fusione**: in ogni serie di tre complessi QRS si osserva un crescente contributo relativo all'attivazione ventricolare da parte del *pacemaker* (con l'eccezione della terza serie, che nei primi due battiti denota un comportamento opposto), fino a esitare nel terzo complesso, che è totalmente elettroindotto. Il primo QRS di ogni serie potrebbe essere del tutto spontaneo (pseudo-fusione), ma quasi sicuramente si tratta di una fusione con una partecipazione solo modesta del fronte artificiale. Il secondo QRS, invece, proprio in considerazione della sua diversità morfologica rispetto al primo complesso, è senza alcun dubbio un battito di fusione. La sostanziale eguaglianza dei complessi stretti del tracciato della figura 2 con quelli che si osservano nella figura 1 suggerisce che anche nel primo ECG i battiti con morfologia relativamente "normale" siano complessi di fusione. La presenza delle fusioni dimostra implicitamente che in entrambi

i tracciati tutti gli elettrostimoli erogati dal pacemaker sono efficaci e che non esiste alcuna malfunzione intermittente dell'*output* ventricolare. I complessi stretti, tuttavia, esprimono un'attivazione in buona parte spontanea della camera ventricolare, che con tutta probabilità avviene secondo il modello del blocco di branca destra (BBD), isolato o associato a un blocco fascicolare nel sistema della branca sinistra. Ciò è suggerito soprattutto dalla morfologia assolutamente normale (rS) dei complessi di fusione in V1 e V2: la simultaneità dell'elettrostimolo erogato in ventricolo destro (destinato a produrre una morfologia del QRS a tipo BBS) e del fronte di attivazione spontaneo che procede lungo la branca sinistra (e che darebbe esito a un complesso con morfologia da BBD) "resincronizza" l'attivazione dei due ventricoli, normalizzando i relativi ventricologrammi. Pertanto, la diagnosi più corretta per l'ECG della figura 1 è quella di **alternanza tra complessi totalmente elettroindotti e complessi di fusione, provocata dal pacing ventricolare atroguidato in presenza di un blocco A-V di II grado 2:1**.

La figura 3 illustra in maniera schematica il meccanismo dell'alternanza morfologica dei ventricologrammi. I cerchi vuoti indicano il momento del *sensing* dell'elettrogramma (EGM) atriale; la linea tratteggiata rappresenta la sincronizzazione dello

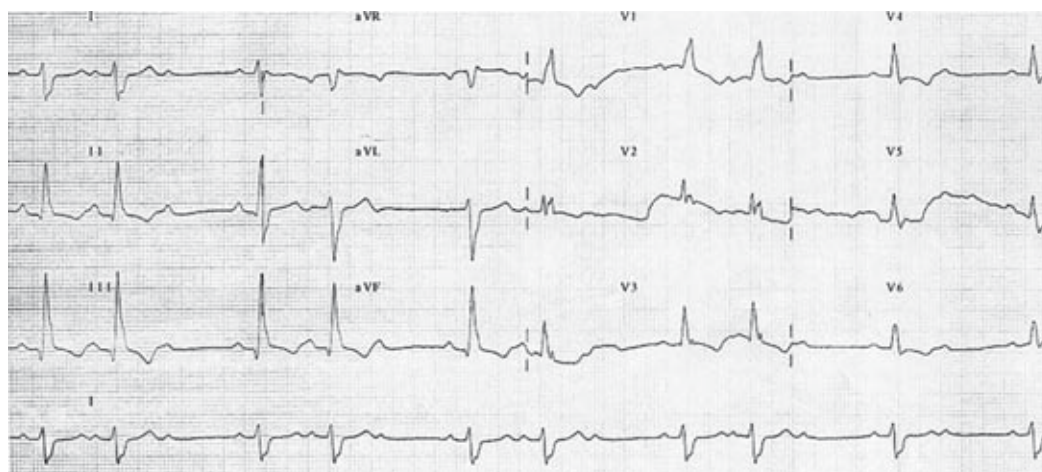


Figura 4 - ECG a 12 derivazioni + I derivazione lunga registrato prima dell'impianto.

stimolo ventricolare sull'attività atriale spontanea, al termine dell'sAVI; gli asterischi simboleggiano gli stimoli erogati dal generatore. In ragione della sostanziale eguaglianza del tempo di conduzione A-V spontanea e dell'AVI programmato, ogni qual-

volta l'impulso sinusale si trasmette ai ventricoli si registra un battito di fusione; quando, invece, il fronte elettrico nativo si blocca nella giunzione A-V, l'attivazione dei ventricoli è generata esclusivamente dal *pac*ing. Il rapporto 2:1 del sottostante blocco A-V

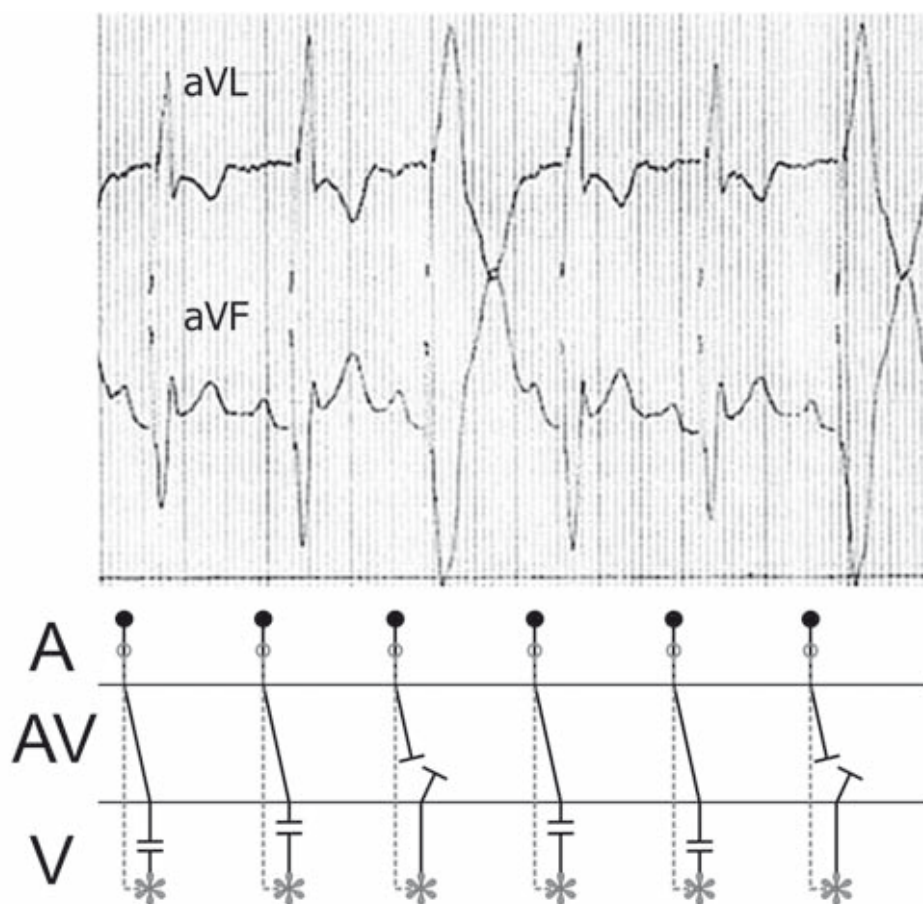


Figura 5 - Il diagramma illustra la genesi della morfologia ciclica dei complessi stimolati, visibile nell'ECG della figura 2. Spiegazione del testo.

è responsabile della morfologia alternante dei complessi QRS stimolati.

Stando così le cose, si può ragionevolmente argomentare che nel tracciato della figura 2 il rapporto di conduzione del blocco A-V di II grado sia passato da 2:1 a 3:2. Nell'ambito del rapporto 3:2, l'intervento del *pacemaker* origina complessi di fusione quando ha luogo la conduzione A-V spontanea e complessi totalmente stimolati in occasione degli impulsi sinusali non trasmessi ai ventricoli.

L'osservazione retrospettiva di un tracciato registrato prima dell'impianto (figura 4) conferma la correttezza di quest'interpretazione, documentando l'esistenza di un blocco A-V di II grado tipo Mobitz (tipo 2) con rapporto di conduzione 3:2. La morfologia dei complessi QRS è indicativa di un BBD associato a emblocco posteriore sinistro (EPS). Si tratta, in altri termini, di un blocco trifascicolare: blocco totale nella branca destra e nel fascicolo posteriore della branca sinistra; blocco 3:2 nel fascicolo anteriore sinistro. Il diagramma della figura 5 schematizza la dinamica degli eventi elettrocardiografici osservati nell'ECG della figura 2.

In occasione dei due impulsi sinusali condotti, lo stimolo atrio-guidato viene rilasciato nel preciso momento in cui il fronte di attivazione spontaneo si sta propagando ai ventricoli, così generando due successivi battiti di fusione. Una modesta variabilità temporale nella durata degli intervalli di conduzione A-V spontanea e/o nel momento in cui ha luogo il *sensing* dell'EGM endocavitario atriale può spiegare le differenze morfologiche che si osservano tra il primo e il secondo battito di fusione di ciascun raggruppamento.

Così nella figura 5 la prima fusione esprime un contributo del generatore relativamente modesto, che aumenta nella seconda fusione; per contro, dal quarto al quinto QRS (anche questi sono complessi di fusione) si osserva un ruolo decrescente dell'attivazione elettroindotta rispetto a quella nativa. Il terzo complesso, che corrisponde all'impulso sinusale bloccato della sequenza 3:2, non è associato ad alcun contributo da parte dell'impulso spontaneo, poiché in questa circostanza l'intera massa ventricolare viene depolarizzata dal generatore. Dall'analisi comparativa degli ECG

registrati durante pacing rispetto a quello della fase pre-impianto si desume anche che nei battiti di fusione ha luogo una sorta di correzione dell'asincronismo, sia tra i due ventricoli (dissincronia interventricolare) sia nell'ambito del ventricolo sinistro (dissincronia intraventricolare), rispetto alla condizione di base. La simultaneità, nei complessi di fusione, del *pacing* dall'apice del ventricolo destro con la conduzione spontanea lungo il fascicolo antero-superiore della branca sinistra promuove la regressione del pattern da BBD osservato nei battiti condotti prima dell'impianto del *pacemaker* (il fronte spontaneo e quello artificiale provvedono in parti uguali all'attivazione, rispettivamente, del ventricolo sinistro e del ventricolo destro). Inoltre, nei complessi di fusione il *pacing* apicale destro determina l'orientamento spaziale delle forze vettoriali iniziali e intermedie dell'attivazione ventricolare (i vettori di depolarizzazione mostrano un orientamento prevalente verso l'alto, a sinistra e posteriormente, proprio come nei complessi interamente elettrostimolati), mentre solo tardivamente il fronte d'onda proveniente dall'atrio, convogliato lungo il fascicolo antero-superiore, invade il ventricolo sinistro collidendo con l'impulso retrogrado di origine artificiale. Il risultato è una sorta di "resincronizzazione" intraventricolare, testimoniata dalla radicale inversione dell'asse elettrico cardiaco sul piano frontale ($\hat{A}QRS$), che da verticale nei complessi condotti ($+110^\circ$ circa) diviene orizzontale (-60° circa). La presenza dell'EPS come disturbo conduttivo intrinseco può, comunque, essere desunta da taluni dettagli morfologici dei complessi di fusione, come le onde *r'* terminali nelle derivazioni inferiori e le onde *s* terminali in I e aVL.

CONCLUSIONI

Il suggestivo *pattern* morfologico, alternante o ciclico, che caratterizza i complessi stimolati negli ECG delle figure 1 e 2 esprime, così, un evento tutt'altro che infrequente in corso di stimolazione atrio-guidata a conduzione A-V spontanea preservata: la **fusione**. In questi tracciati, tuttavia, la presentazione elettrocardiografica della fusione è resa assai singolare dal

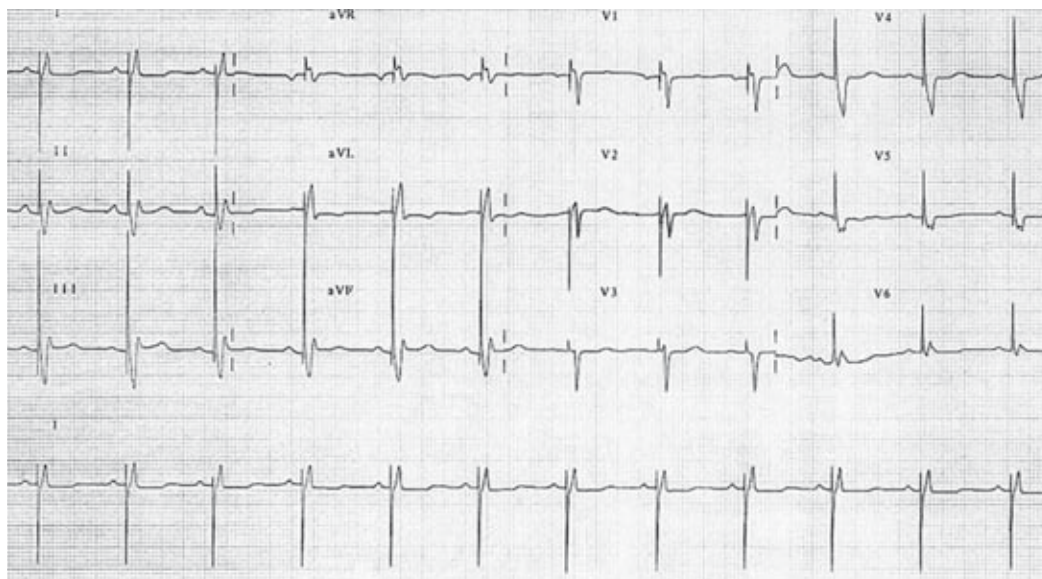


Figura 6 - Il massaggio del seno carotideo ripristina il rapporto di conduzione A-V 1:1. Ora tutti i complessi QRS, sempre preceduti da spike, sono battiti di fusione.

particolare rapporto numerico, rispettivamente 2:1 e 3:2, del blocco A-V di II grado presente in condizioni basali.

Il massaggio del seno carotideo (figura 6), inducendo una riduzione della frequenza sinusale a circa 74 cicli/minuto, ripristina il rapporto di conduzione A-V 1:1, come atteso in presenza di un blocco A-V sottotossico: ora tutti i complessi QRS, invariabilmente preceduti da spike, sono battiti di fusione morfologicamente identici a quelli osservati nei precedenti ECG. Questo riscontro rappresenta un'ulteriore e definitiva conferma del meccanismo elettrogenetico ipotizzato per il caso in discussione.

Bibliografia

- Barold SS, Stroobandt RX, Sinnaeve AF. Cardiac pacemakers and resynchronization step by step: an illustrated guide. 2nd Edition. Oxford, Wiley-Blackwell; 2010.
- Oreto G, Luzzo F, Donato A, et al. L'ECG nel portatore di pacemaker. In: Oreto G et al. (eds). L'elettrocardiogramma: un mosaico a 12 tessere. CSE; 2009.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

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

Ruolo dell'ecocardiografia nel follow-up dei pazienti portatori di protesi valvolare aortica: presentazione di un caso clinico

*Role of the echocardiography
in the follow-up of prosthetic aortic valve: 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

L'ecocardiografia rappresenta la metodica di immagine di riferimento nella valutazione delle protesi valvolari cardiache. L'ecocardiografia transtoracica, affiancata ad ecocardiografia transesofagea, può fornire informazioni esaurienti circa la presenza e il grado di disfunzione protesica, rivestendo un ruolo fondamentale non solo diagnostico ma anche nel *follow-up* dei pazienti sottoposti a intervento cardiocirurgico.

Parole chiave: protesi valvolari cardiache, ecocardiografia

Echocardiography represents an essential diagnostic tool for non invasive evaluation of prosthetic heart valves. The limitations of the transthoracic approach have been overcome by the transesophageal approach. The two approaches may be considered as complementary not only in the evaluation of valvular heart prostheses but also in the follow-up of the patient.

Key words: prosthetic heart valve, echocardiography

INTRODUZIONE

I pazienti portatori di protesi valvolare cardiaca rappresentano, secondo il registro europeo, circa il 28% dei pazienti affetti da valvulopatia. L'importanza delle complicanze correlate a un eventuale malfunzionamento protesico comporta una particolare attenzione sia nella scelta della protesi da impiantare (biologica/meccanica) sia nella gestione del paziente portatore di protesi valvolare. In tal contesto l'ecocardiografia rappresenta la metodica di immagine di riferimento per il *follow-up*. È assolutamente indicata l'esecuzione di un primo esame ecocardiografico da sei settimane a tre mesi dopo l'intervento chirurgico, in condizioni di stabilità emodinamica, in quanto tutti i parametri

di flusso trans protesico ottenuti in questo periodo possono essere confrontati con eventuali modificazioni che possono verificarsi in seguito a complicazione o deterioramento protesico. Si descrive un caso in cui tale comportamento ha permesso di diagnosticare una significativa stenosi protesica aortica pur in assenza di sintomatologia clinica rilevante.

CASO CLINICO

È giunta alla nostra osservazione una donna di 49 anni, sottoposta nel 2012 a intervento di sostituzione valvolare aortica con protesi meccanica a due emidischi (Sorin Bicarbon n. 19) per recidiva di insufficienza

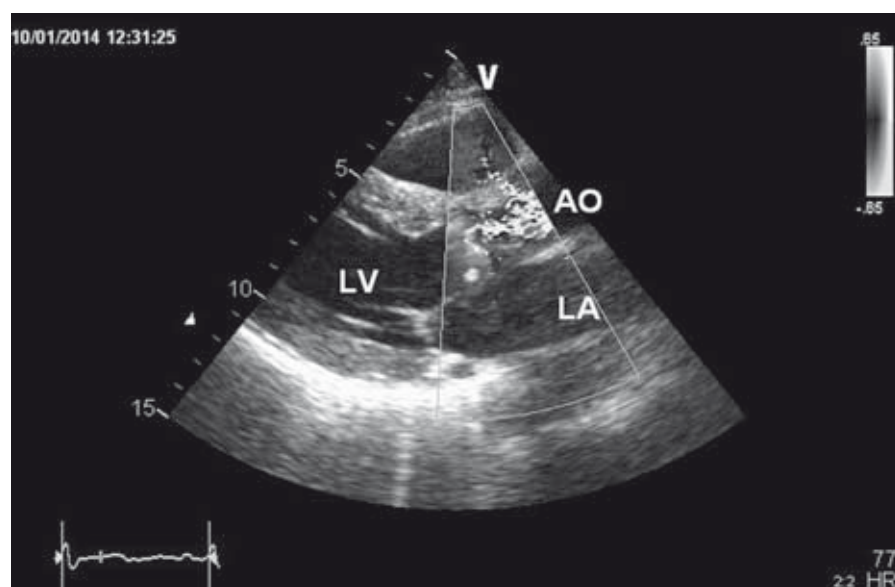


Figura 1 - Finestra parasternale asse lungo. Al colorDoppler: evidente accelerazione del flusso in sede sottoprotetica. Ao, aorta; LA, atrio sinistro; LV, ventricolo sinistro; V, vertice.

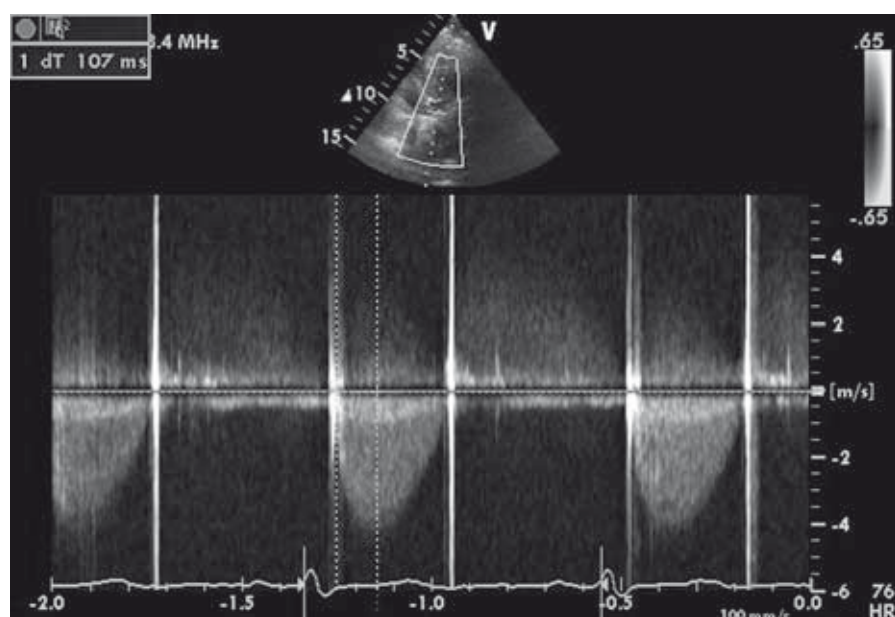


Figura 2 - Finestra apicale 4c. Al Doppler continuo: aumento della velocità di flusso con valori di velocità massima di 4,23 m/s e aumento del tempo di accelerazione con $T_{acc} Ao > 100$ ms.

valvolare aortica severa precedentemente sottoposta a resezione di membrana sottoaortica e duplice plastica valvolare (1993 e 2011). Al primo controllo ecocardiografico, eseguito a quattro mesi dall'intervento, la protesi meccanica mostrava normali parametri di flusso (velocità massima attraverso l'area valvolare 2,95 m/s, AV gradiente massimo 34 mmHg, AV gradiente medio 23 mmHg). La paziente, del tutto asintomatica, è tornata dopo 18 mesi al *follow-up*. L'ecocardiografia transtoracica al 2D mostrava lieve ipertrofia concen-

trica del ventricolo sinistro con frazione d'eiezione conservata (FE 66%); non era però possibile visualizzare il movimento di apertura degli emidischi protesici. Al colorDoppler era evidente un'area di accelerazione del flusso in sede sottoprotetica (figura 1). Al Doppler continuo, ottenuto dalla finestra apicale, si riscontrava un netto aumento della velocità di flusso con valori di velocità massima (Vmax) pari a 4,23 m/s (figura 2), con netto aumento dei gradienti trans protesici (AV gradiente massimo 71 mmHg, AV gradiente medio

42 mmHg), in presenza di un'area valvolare aortica $<1 \text{ cm}^2$, di un indice di velocità Doppler (DVI) di 0,25 e di un netto aumento del tempo di accelerazione ($T_{\text{acc AO}} > 100 \text{ ms}$), il che poneva il dubbio di possibile stenosi protesica.

Per poter meglio identificare la causa della stenosi valvolare (trombosi protesica? panno?), si decideva di eseguire una cinefluoroscopia e un ecocardiogramma transesofageo (ETE). La cinefluoroscopia ha permesso di documentare una normale escursione sistolica degli emidischi protesici (figura 3) mentre l'ETE ci ha permesso di documentare la presenza di un panno fibrotico sottovalvolare aortico responsabile dell'accelerazione del flusso e condizionante una stenosi severa. Considerata l'asintomaticità della paziente, veniva posta indicazione a stretto *follow-up* clinico e strumentale.

DISCUSSIONE

I portatori di protesi valvolare cardiaca rappresentano, secondo il registro europeo, circa il 28% dei pazienti affetti da valvulopatia¹. L'ecocardiografia rappresenta la metodica di immagine di riferimento nel *follow-up* del paziente portatore di protesi valvolare. È assolutamente indicata l'esecuzione di un primo esame ecocardiografico da sei settimane a tre mesi dopo l'intervento chirurgico in condizioni di stabilità emodinamica, in quanto tutti i parametri di flusso transprotesico ottenuti in quel momento possono essere confrontati con eventuali modificazioni che possono verificarsi in seguito a complicazione o deterioramento protesico². Nel caso specifico da noi presentato, tale comportamento ha permesso di diagnosticare una significativa stenosi protesica aortica pur in assenza di sintomatologia clinica rilevante.

L'incidenza di stenosi protesica valvolare aortica varia tra lo 0,3 e l'1,3% paziente/anno con una frequenza di due-tre volte inferiore rispetto alle protesi mitraliche a causa della maggiore velocità di flusso ematico (lavaggio della protesi)³. Si tratta più frequentemente di un fenomeno subacuto e/o cronico spesso associato a crescita di tessuto fibroso (panno).

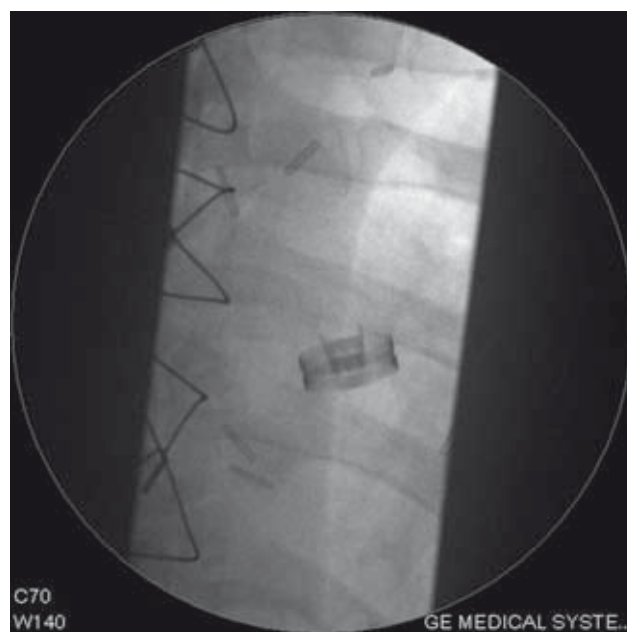


Figura 3 - Alla cinefluoroscopia: normale escursione sistolica degli emidischi protesici.

Con l'ecocardiografia transtoracica e transesofagea è possibile ottenere informazioni esaurienti circa la presenza e il grado di disfunzione protesica. È fondamentale, in tal contesto, fare una descrizione accurata della valvola segnalando il movimento dei lembi e dell'occlusore; evidenziando la presenza di calcificazione o di ispessimenti più marcati dei lembi o di altri punti della valvola e osservando l'integrità della sutura dell'anello⁴. Con il Doppler è opportuno valutare poi il profilo di velocità del jet, misurare il picco di velocità e il gradiente massimo e medio, il VTI del jet, l'indice di velocità doppler (DVI), l'area dell'orifizio effettivo e segnalare l'eventuale presenza, il punto e la severità di un rigurgito. Altri dati ecocardiografici utili sono le dimensioni, il funzionamento e l'eventuale ipertrofia ventricolare (destra e sinistra), le dimensioni degli atri, malattie di altre valvole, possibilmente comparando l'ecocardiogramma attuale con esami precedenti.

Il Doppler di una valvola aortica protesica normofunzionante è molto simile a quello di una valvola aortica nativa leggermente stenotica, con una velocità massima $>2 \text{ m/s}$ (V_{max}), segnale Doppler di forma triangolare e massima velocità in proto sistole. In presenza

di una stenosi, il gradiente e la Vmax aumentano, il tempo d'iezione si allunga e il picco di velocità è più ritardato⁵. Definire una protesi stenotica sulla base del solo gradiente è però difficoltoso, in quanto si possono avere alti gradienti in presenza di protesi normofunzionanti di dimensioni piccole rispetto alla superficie corporea del soggetto o per un'aumentata gittata cardiaca; e, al contrario, gradienti normali o solo lievemente aumentati in presenza di stenosi significative, in pazienti con ventricolo sinistro disfunzionante. Se la velocità nel tratto di efflusso del ventricolo sinistro (LVOT) è >3 m/s, bisogna sempre sospettare un'ostruzione dinamica o fissa a monte della valvola, per cui è opportuno cercare il massimo gradiente tra le diverse proiezioni. Per valvole di qualsiasi dimensioni, si sospetta una stenosi severa se l'area valvolare è <0,8 cm², anche se nel caso di valvole bidisco, di piccole dimensioni, per il fenomeno di recupero di pressione, quest'indice può ancora essere normale. Il DVI (indice di velocità doppler) è applicabile quando è difficile calcolare il diametro del LVOT oppure quando non si conoscono le dimensioni della valvola^{6,7}.

Anche in presenza di un soffio di recente insorgenza o di sintomi di scompenso, in pazienti con nota protesi valvolare si deve urgentemente eseguire un ecocardiogramma transtoracico e, se necessario, un ETE.

Se ci sono dubbi circa un'eventuale ostruzione valvolare, è utile eseguire una cinefluoroscopia (CF) o una TC, maggiormente indicate per visualizzare la mobilità dei lembi. Il riscontro di normali angoli di apertura e di chiusura esclude l'ostruzione protesica da panno e/o trombo^{8,9}.

L'integrazione delle metodiche ecocardiografiche e CF, in portatori di protesi aortiche meccaniche, con-

sente inoltre di differenziare, in presenza di elevati gradienti trans protesici, fra ostruzione e *mismatch* protesi/paziente (l'area dell'orifizio effettivo della protesi è troppo piccola se rapportata alla superficie corporea, con il risultato di un gradiente post intervento elevato, nonostante la protesi funzioni bene).

Bibliografia

1. Nishimura RA, Otto CM, Bonow Ro, et al. 2014 ACC/AHA Guideline for the management of patients with valvular heart disease. Journal of the American College of Cardiology. 2014; 63(22): e57-e185.
2. Felner JM, Miller DD. Echocardiographic characteristics of mechanical prosthetic heart valves. Echocardiography 2007; 1(3): 261-310.
3. Roudaut R, Seri K, Lafitte S. Thrombosis of prosthetic heart valves: diagnosis and therapeutic considerations. Heart 2007; 93: 137-42.
4. Coppolino P, Coppolino F, Agretto A, et al. L'ecocardiografia nella valutazione delle protesi cardiache. Giornale Italiano di Cardiologia Pratica 2012; 2: 8-42.
5. Brodin LA, Ekstrom S, Forssell G, Lindblom D, Pehrsson SK. Strut-fracture of a Bjork-Shiley tilting disc valve diagnosed by echocardiography. A case report. Eur Heart J 1988; 9(2): 191-207.
6. Nicolosi GL, Dall'Aglio V, Bitto S, et al. Color Doppler: una nuova filosofia dell'immagine. In: F. Rovelli (ed). Cardiologia. Milano: Librex, 1987; 449.
7. Labovitz AJ. Assessment of prosthetic heart valve function by Doppler echocardiography. Circulation 1989; 80: 707-9.
8. Zoghbi WA, Chambers JB, Dumesnil JG, et al. Recommendations for evaluation of prosthetic valves with echocardiography and Doppler ultrasound. J Am Soc Echocardiogr 2009; 22(9): 975-1014.
9. Chambers J, Rajani R, Hankins M, et al. The peak to mean pressure decrease ratio: a new method of assessing aortic stenosis. J Am Soc Echocardiogr 2005; 18: 674-8.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Sergio del Giudice

Via Stradella 35/a

29121 Piacenza

E-mail: sergio.delgiudice@ao.lodi.it