

Cardiologia Ambulatoriale

VOL. 16 N. 1 MARZO 2008

DIRETTORE RESPONSABILE

Sandro Fontana

COMITATO SCIENTIFICO

Ferruccio Berti

Alberico Catapano

Salvatore Cocuzza

Antonio Curnis

Giovanni Fumo

Francesco Furlanello

Luigi Mansi

Paolo Mormino

Davide Terranova

Bruno Trimarco

Eugenio Uslenghi

Mario Verza

Massimo Volpe

Alfonso Zito

COORDINAMENTO EDITORIALE

Manuele Marafioti

PROGETTO GRAFICO

Roberto De Gregorio

IMPAGINAZIONE

Kino – Torino

STAMPA

Stamperia Artistica Nazionale – Torino

DIREZIONE, AMMINISTRAZIONE,
SEGRETERIA REDAZIONALE

Centro Scientifico Editore

Via Borgone, 57

10139 Torino

Tel. 011 3853656

Fax 011 3853244

E-mail: cse@cse.it

LA RIVISTA DELLE

ASSOCIAZIONI

REGIONALI

CARDIOLOGI

AMBULATORIALI

La rivista *Cardiologia Ambulatoriale* è pubblicata trimestralmente; il costo annuo è di 50,00 euro per le persone fisiche e di 60,00 euro per Enti e Società, da pagarsi tramite versamento sul conto corrente postale n. 40117152 intestato a Centro Scientifico Editore S.r.l., via Borgone 57, 10139 Torino. Il costo per l'estero è di 62,00 euro (persone fisiche) e di 72,00 euro (Enti e Società). I fascicoli singoli arretrati hanno un costo di 21,00 euro.

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

La rivista *Cardiologia Ambulatoriale* viene inviata per abbonamento. Si prega di comunicare tempestivamente il cambio di indirizzo a Centro Scientifico Editore (tel. 011/385.36.56 - fax 011/385.32.44 - mail: cse@cse.it).

© by Centro Scientifico Editore S.r.l.

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

In attesa di registrazione al Tribunale di Torino.



ARCA
Associazioni
Regionali
Cardiologi
Ambulatoriali

<http://www.arcanazionale.org>

PRESIDENTE NAZIONALE
Giovanni Battista Zito

PRESIDENTI REGIONALI

Abruzzo
Rocco D'Amato

Calabria
Giuseppe Putorti

Campania
Silvia Soreca

Emilia Romagna
Kamal Al Yassini

Lazio
Orazio Bonaccorso

Lombardia
Maurizio Marconi

Marche
Massimo Offidani

Piemonte
Damiano Casalucci

Puglia
Ettore Antoncecchi

Sardegna
Tonino Bullitta

Sicilia
Giuseppe D'Antoni

Toscana
Carlo Panesi

Trentino Alto Adige
Giovanni Fumo

Umbria
Maria Gabriella Pinzagli

Veneto
Anna Antonietta Puggioni

Cardiologia Ambulatoriale

VOL. 16 N. 1 MARZO 2008

LA RIVISTA DELLE

ASSOCIAZIONI
REGIONALI
CARDIOLOGI
AMBULATORIALI

EDITORIALE

- I CARDIOLOGO AMBULATORIALE OGGI
Damiano Casalucci

RASSEGNE

- 3 MODALITÀ DI FOLLOW-UP NEL PAZIENTE
PORTATORE DI PROTESI
A. Mägliaro, M. Iannaccone
- 9 LO STROKE CRIPTOGENETICO: RUOLO
DEL FORAME OVALE PERVIO E DELL'ANEURISMA
DEL SETTO INTERATRIALE
*K. Savino, C. Bartolini, D. Cosmi,
V. Giglio, E. Grikstaite, G. Ambrosio*
- 17 ALCOOL, VINO ROSSO E DINTORNI...
OVVERO QUANDO LA PREVENZIONE PUÒ
ANCHE ESSERE UN PIACERE
A. Bianchi, G. Leonetti

ARTICOLI ORIGINALI

- 23 SCOMPENSO CARDIACO CRONICO: LA GESTIONE
DELL'INSTABILIZZAZIONE CLINICA
D. Levantesi
- 33 PREVALENZA DI DISTURBI PSICHIATRICI
IN PAZIENTI CON ANGINA PECTORIS
E CORONARIE ANGIOGRAFICAMENTE NORMALI:
ASPETTI CLINICO-PROGNOSTICI
*E. Vizzardi, S. Nodari, D. Maffeo, A. Madureri,
R. Raddino, M. Metra, L. Dei Cas*

CASO CLINICO

- 41 ARRESTO SINUSALE DURANTE IL SONNO.
QUALE CAUSA? QUALE TERAPIA?
M.G. Pinzagli, P. Bottini

ELETTROCARDIOGRAFIA

- 47 DI CHE INFARTO SI TRATTA?
L. Oreto, M.S. Russo, G. Oreto

ECOCARDIOGRAFIA

- 50 UN CASO DI SOSPETTA ENDOCARDITE INFETTIVA
G. Putignano, D. Bertoncelli, N. Gaibazzi, C. Reverberi

CARDIOLOGIA FORENSE

- 53 UN CASO DI DISSEZIONE CORONARICA SPONTANEA
G. Consolazio

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

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

RUBRICHE

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

PREPARAZIONE DELL'ARTICOLO

Il manoscritto va organizzato come segue:

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

Bibliografia

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

ESEMPI:

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

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

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

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

ESEMPIO:

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

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

ESEMPIO:

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

Figure

Le illustrazioni (fotografie in bianco e nero o stampe da computer ottenute con stampante laser) devono essere numerate con numeri arabi e identificate scrivendo sul retro a matita il nome del primo Autore e il numero della figura.

Tabelle

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

I manoscritti vanno indirizzati a:

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

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

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

Cardiologo Ambulatoriale oggi

Damiano Casalucci

Presidente regionale ARCA Piemonte

Quando il Direttore della rivista mi ha chiesto di esprimere il mio pensiero su questo argomento, ho esitato non poco. Ho esitato perché sono conscio dei miei limiti espositivi, ma soprattutto perché so quanto amo questo lavoro, che ho scelto di svolgere non appena in grado di autodeterminarmi e intorno al quale tutta la mia vita professionale ruota. Spesso chi ama idealizza e certo è poco obiettivo, non fatemene una colpa se da queste righe tutto ciò trasparirà un po'.

Per molto tempo il concetto di Cardiologo Ambulatoriale è stato identificato con quello di Cardiologo Clinico, ma le cose sono cambiate. Ai colleghi più "anziani", con il loro inalienabile patrimonio di esperienza clinica, si sono affiancati (in conseguenza dell'adeguamento delle scuole di specializzazione alla normativa europea) colleghi più "giovani" in possesso non solo dell'indispensabile bagaglio clinico, ma anche di conoscenze adeguate nell'applicazione delle metodiche diagnostiche strumentali e nell'utilizzo dei supporti informatici sia nella raccolta ed elaborazione dei dati clinici, sia nella ricerca e analisi della letteratura scientifica. Badate bene, non una sostituzione, ma una sinergia professionale che ci permette di supplire alla maggior parte delle richieste dei percorsi diagnostico-terapeutici direttamente sul territorio senza aggravio per le strutture ospedaliere di competenza e riducendo i disagi e le lunghe attese per i pazienti.

Anche lo scenario in cui operiamo si è trasformato sia per effetto di fenomeni epidemiologici e demografici, sia per variazioni di assetto normativo sanitario. Dalle statistiche sanitarie scopriamo che il consumo annuo di prestazioni ambulatoriali cliniche varia da 3 a 8 consultazioni per abitante. Certamente non sono tutti

pazienti cardiologici, ma la Società di Cardiocirurgia dice che nel solo anno 2003 sono stati operati in Italia 50.000 pazienti e che circa il 73% ha avuto un'indicazione elettiva (quante visite e quanti ecocardiogrammi per ottenere un timing adeguato), e l'ISTISAN ci dice che, nel 2000, sono state circa 78.000 le nuove diagnosi di malattia coronarica e quasi 200.000 sono state le dimissioni con diagnosi di insufficienza cardiaca.

Sappiamo bene che il carico derivante dal solo follow-up di questi pazienti è in grado di paralizzare le attività ambulatoriali di molti ospedali e, inoltre, che nella migliore delle ipotesi per essere gestito assorbirebbe una grande quantità di risorse professionali che verrebbero pertanto sottratte a compiti specifici di alta specializzazione cui sono deputate. Anche i Medici di Medicina Generale, per quanto organizzati, si scontrano con l'esigenza di seguire altri pazienti con patologie non cardiovascolari croniche (senza tenere conto delle acuzie stagionali e non) distribuendo le loro cure in maniera equa e appropriata. Le scelte di politica sanitaria, poi, hanno introdotto "nuovi" concetti di integrazione tra figure professionali in sanità che ci hanno portato a rivalutare alcuni aspetti organizzativi dell'assistenza cardiologica ambulatoriale, sempre più connessa al contesto clinico e sociale del paziente e del territorio.

Se queste sono le premesse, quale potrebbe essere il nuovo Cardiologo Ambulatoriale?

Certamente un professionista altamente specializzato, ma che conservi un'ampia visuale clinica e non sia avulso dal contesto economico-sociale in cui opera. Bene inserito nella rete assistenziale, in grado di gestire il paziente insieme al Cardiologo Ospedaliero e al Medico di Medicina Generale, ponendosi come esten-

sione dell'assistenza per il primo e come riferimento quando necessario per il secondo e instaurando con entrambi un aperto, continuativo e costruttivo dialogo professionale. Attento alla propria formazione e all'aggiornamento continuo in una cardiologia che progredisce sempre più rapidamente e su più fronti contemporaneamente, ma anche pronto a formare a sua volta e, quando possibile, a impegnarsi nella ricerca clinica. Disponibile alla divulgazione presso il paziente sostenendo e potenziando in questo modo il già rilevante lavoro svolto in prevenzione primaria e secon-

daria dai Medici di Medicina Generale. Se questo vi sembra utopia, esaminate il vostro lavoro quotidiano e vi accorgerete che il cambiamento è già iniziato, e poi guardatevi attorno: vedrete che in molti si stanno rivolgendo al modello che ho descritto.

È un percorso faticoso, ma gratificante. È l'obiettivo ambizioso dei Cardiologi ARCA che, anno dopo anno, stanno dimostrando che non è utopia, ma voglia di cambiare insieme uno status professionale insostituibile nello scenario sanitario e ancora ricco di potenzialità.

Modalità di follow-up nel paziente portatore di protesi

Routine management of patients with prosthetic heart valves

A. Magliaro, M. Iannaccone

Centro Diagnostico Cardiovascolare Magliaro, Avellino

Abstract

Tutti i pazienti con protesi valvolari devono essere seguiti con la stessa attenzione riservata a quelli con malattie delle valvole native, per cui il follow-up deve tenere conto di sei fattori principali: (1) valutazione del rischio delle complicanze connesse alle varie protesi impiantate (il 60% dei pazienti riceve valvole meccaniche e il 40% bioprotesi); (2) monitoraggio seriale della funzione protesica e delle altre lesioni cardiache preesistenti all'intervento; (3) terapia anticoagulante indispensabile alla prevenzione della trombosi valvolare e del tromboembolismo; (4) profilassi dell'endocardite; (5) sicurezza dell'attività fisica sotto sforzo; (6) follow-up delle protesi durante la gravidanza.

I test da utilizzare per il follow-up prevedono, in accordo con le linee guida ACC/AHA 2006 e le raccomandazioni della Società Europea di Cardiologia 2005, oltre a esame clinico e di laboratorio, l'elettrocardiogramma e la radiografia del torace, soprattutto l'ecocardiografia color-Doppler transtoracica, considerata tutt'oggi il più utile test non invasivo.

Le limitazioni delle procedure non invasive nel follow-up dei pazienti portatori di protesi sono numerose e ben conosciute. Sono pertanto utili altre metodiche per il follow-up nei portatori di protesi valvolari, tutte però subordinate a una vera necessità clinica: la scelta dell'eco transesofageo, metodica invasiva, è giustificata per la ricerca di trombi e vegetazioni molto piccole; un metodo combinato che utilizza la RM e il Doppler transaortico per il calcolo dell'area valvolare protesica con formula Gorlin, in presenza di disfunzione ventricolare sinistra grave; la possibilità dell'uso del color-Doppler tridimensionale per una migliore differenziazione tra rigurgito valvolare e perivalvolare nelle protesi mitraliche, metodica che correla bene con i reperti chirurgici.

Parole chiave: Protesi valvolari; Terapia anticoagulante

Among patients who undergo cardiac valve replacement, approximately 60 percent receive mechanical valves, and the remaining 40 percent receive bioprosthetic ones. Replacement of a diseased heart valve with a prosthetic valve exchanges the native disease for complications that are peculiar to the prosthesis. The frequency of serious complications depends on type and position of the valve, and multiple other clinical risk factors. Thromboembolic and anticoagulation-related problems are the most frequent complications of mechanical valves. In contrast, structural failure is relatively rare with these prosthesis compared to bioprosthetic valves. Other major complications of prosthetic heart valves include endocarditis, paravalvular leak, and hemolysis. Moreover, there are five main issues for managing and advising the healthy patient with a prosthetic heart valve: (1) antithrombotic therapy to prevent valve thrombosis and thromboembolism; (2) evaluation of valve function; (3) endocarditis prophylaxis; (4) safety of exercise; (5) pregnancy. These issues will be reviewed here.

Key words: Prosthetic valves; Anticoagulant therapy

Attualmente, vengono eseguiti ogni anno nel mondo 250.000 interventi di sostituzione valvolare, con un incremento annuo pari al 5-7%. Dal 1960, anno in cui è avvenuta la prima sostituzione valvolare cardiaca (con dispositivo protesico a opera di Dwight Harken), si è assistito alla continua evoluzione delle protesi valvolari cardiache, con perfezionamento di materiali e

design e con notevole aumento della durata e della riduzione delle complicanze associate al loro impianto.

Benché attualmente esistano più di 80 modelli di protesi valvolari cardiache, classificabili in due principali tipologie (protesi meccaniche e protesi biologiche o bioprotesi), non è ancora stata costruita una protesi valvolare che sia paragonabile alle valvole native

in termini di durata, efficienza emodinamica e assenza di complicanze. Nonostante i continui progressi, tutt'oggi la sostituzione valvolare con una protesi può ancora essere considerata lo scambio di una malattia (la valvulopatia che ha portato all'intervento) con un'altra, la cosiddetta *patologia protesica*. Pertanto, tutte le protesi valvolari cardiache devono essere considerate un palliativo e inoltre sono soggette a complicanze che ne potrebbero determinare il malfunzionamento a causa di trombosi, degenerazione strutturale, trombosi, distacco, endocardite, ecc. Quindi, tutti i pazienti con protesi valvolari devono essere seguiti con la stessa attenzione riservata a quelli con malattie delle valvole native, per cui il follow-up deve tenere conto di sei fattori principali:

1. Monitoraggio seriale della funzione protesica e delle altre lesioni cardiache preesistenti all'intervento per prevenire la disfunzione sistolica e diastolica del ventricolo sinistro e il rischio delle complicanze connesse alle varie protesi impiantate.
2. I test da utilizzare per il follow-up prevedono, in accordo con le linee guida ACC/AHA 2006¹ e le raccomandazioni della Società Europea di Cardiologia 2005,² oltre a esame clinico e di laboratorio, elettrocardiogramma, radiografia del torace e soprattutto l'ecocardiografia color-Doppler transtoracica, considerata tutt'oggi il più utile test non invasivo. Nel programma di follow-up, il primo controllo postoperatorio deve essere eseguito 3-4 settimane dopo la dimissione ed è di estrema importanza perché deve determinare le capacità fisiche del paziente e il grado di miglioramento atteso. Il follow-up nei pazienti asintomatici senza complicanze dovrebbe essere eseguito a intervalli annuali per controllare l'integrità e il normale funzionamento protesico e la funzione ventricolare sinistra e destra, soprattutto nelle protesi biologiche mitraliche dopo i primi cinque anni e quelle aortiche dopo otto anni, per l'aumento progressivo dell'incidenza di deterioramento strutturale delle bioprotesi. Nei pazienti con complicanze o in quelli che non migliorano dopo l'intervento di sostituzione valvolare, i controlli vanno ripetuti in base alle esigenze cliniche. La disfunzione ventricolare sistolica e diastolica è spesso conse-

guenza del sovraccarico di volume e pressione preesistente o all'interessamento del circolo coronarico, ipertensione o miocardiopatia.

3. La terapia anticoagulante (TAO), a vita, è indicata in tutte le protesi valvolari meccaniche. L'INR deve essere mantenuto tra 2,0 e 3,0 nei soggetti portatori di protesi aortiche a doppio emidisco e Medtronic-Hall nei soggetti a basso rischio (ritmo sinusale, normale frazione di eiezione, atrio sinistro normale), mentre il target è compreso tra 2,5 e 3,5 per tutte le protesi meccaniche mitraliche a basso rischio e quelle aortiche diverse dalle Medtronic-Hall nei pazienti ad alto rischio (fibrillazione atriale, grave disfunzione del ventricolo sinistro) (Figura 1, Tabella 1). Purtroppo, anche con una corretta terapia, il rischio permane intorno all'1-2% all'anno per le protesi meccaniche e quelle biologiche mitraliche, soprattutto nei primi giorni o dopo pochi mesi dall'impianto.³

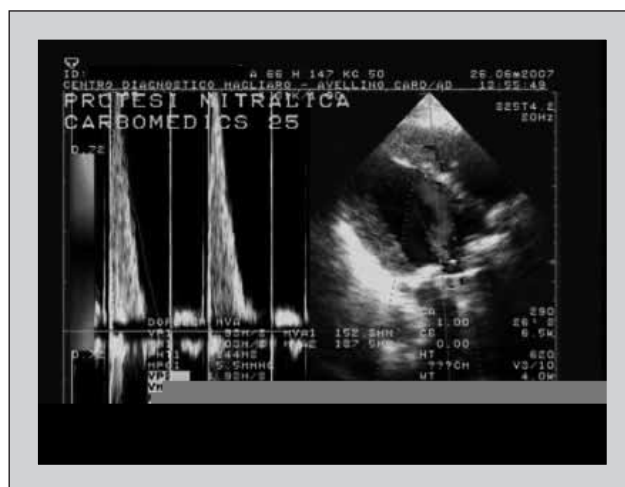


Figura 1. Immagine eco-color-doppler di protesi mitralica carbomedics.

L'aspirina è raccomandata da sola alla dose di 75-100 mg/die nei soggetti portatori di bioprotesi qualora non sussistano fattori di rischio, mentre deve essere usata in combinazione con anticoagulanti nei pazienti con elevati fattori di rischio, con un INR di 2,5-3,5 se la bioprotesi è in sede mitralica e di 2-3 se in posizione aortica.

Tabella 1. Valvole protesiche

VALVOLE PROTESICHE				
Protesi	Costruzione	Esempi	Vantaggi	Svantaggi
Meccanica	Materiale protesico	A palla (<i>caged-ball</i>), a disco oscillante, a due emidischi	Durata; buona emodinamica dell'attuale generazione	Rischio tromboembolico; richiede un'anticoagulazione a lungo termine
Bioprotesi con stent	Con supporto (<i>strut-mounted</i>) (tessuto suino o bovino)	Xenotrapianto da suino, pericardio bovino	Rischio tromboembolico inferiore rispetto alle valvole meccaniche; non è necessaria un'anticoagulazione a lungo termine	Durata limitata, soprattutto nei pazienti più giovani; emodinamica subottimale con valvole di dimensioni inferiori
Bioprotesi senza stent	Stentless (tessuto umano o animale)	Allotrapianto, xenotrapianto, xenotrapianto senza stent	Emodinamica e durata migliori delle bioprotesi con stent	L'impianto è tecnicamente più impegnativo; limitata disponibilità di allotrapianti
Tipo di protesi			Warfarin, INR	Aspirina, mg
Meccanica				
Primi 3 mesi dopo la sostituzione			2,5-3,5	80-100
>3 mesi dopo la sostituzione				
Valvola aortica			2,0-3,0	
Valvola aortica + fattori di rischio*			2,5-3,5	80-100
Valvola mitralica (con o senza fattori di rischio)			2,5-3,5	80-100
Tissutale				
Primi 3 mesi dopo la sostituzione			2,5-3,5	80-100
>3 mesi dopo la sostituzione				
Valvola aortica			Nessuno	80-100
Valvola aortica + fattori di rischio*			2,0-3,0	80-100
Valvola mitralica			Nessuno	80-100
Valvola mitralica + fattori di rischio*			2,5-3,5	80-100

*Recente episodio tromboembolico, valvole meccaniche di vecchia generazione, disfunzione del ventricolo sinistro, fibrillazione atriale, stato ipercoagulativo.

Il trattamento dell'anticoagulazione durante la gravidanza richiede una stretta collaborazione tra cardiologi e ostetrici. Gli orientamenti attuali¹ prevedono di somministrare eparina nel primo trimestre di gravidanza per evitare l'embriopatia da warfarin, seguita poi dalla terapia anticoagulante orale fino alla 36^a settimana. Dopo tale periodo, si deve utilizzare solo eparina sotto stretto monitoraggio fino al parto. L'eparina deve essere sospesa all'inizio del travaglio e ripresa 4 ore dopo il parto, ritornando all'anticoagulante orale dopo 24 ore.⁴

Si segnalano i sistemi portatili per l'autocontrollo dell'INR nei portatori di protesi meccanica, utili per ridurre gli eventi avversi tromboembolici ed emorragici.⁵

4. Per quanto riguarda i più recenti aspetti dell'endocardite infettiva nel follow-up delle protesi valvolari, è importante focalizzare il problema con il paziente e fornire accurati e dirimenti consigli per una continua attenzione alla profilassi dell'endocardite. È opportuno ricordare che il rischio di tale evento è alto nei primi 3-6 mesi dopo l'impianto protesico e poi rimane costante, per cui è opportuna, seguendo le relative linee guida della Società Europea di Cardiologia,⁶ una profilassi antibiotica per le procedure endoscopiche e per qualsiasi intervento chirurgico maggiore o minore, compresi quelli sul cavo orale, soprattutto nei diabetici, nei soggetti con insufficienza renale e cardiaca e in coloro i quali hanno scarso controllo della coagulazione. Dopo sostituzione valvolare, la morbilità per endocardite è alta nelle "malattie del cuore destro", in particolare nei soggetti in cui permangono elevate pressioni polmonari o in coloro che fanno uso di droghe.
5. Per quanto riguarda la sicurezza dell'attività fisica, l'aumento della gittata cardiaca sotto sforzo determina un incremento dei gradienti pressori transvalvolari, per cui un moderato esercizio fisico non è controindicato. I portatori di protesi mitraliche normofunzionanti possono praticare sport non agonistico statico o dinamico, mentre quelli con protesi meccaniche in posizione aortica, in trattamento anticoagulante, con normale funzione ventricolare

Tabella 2. Gestione delle valvole protesiche: punti chiave

- | |
|--|
| • La gestione di una valvola protesica (soprattutto nei pazienti con rigurgito valvolare) comincia con la scelta del momento ottimale per la sostituzione valvolare |
| • Il mismatch protesi aortica-paziente (area orificiale effettiva $<0,85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$) si previene scegliendo una protesi con anello di diametro appropriato |
| • In genere, l'INR per l'anticoagulazione nei pazienti con protesi aortica a due emidischi deve essere mantenuto a 2,0-3,0; per altre valvole meccaniche e bioprotesi (nei primi tre mesi postoperatori) l'INR deve essere 2,5-3,5 |
| • Nei pazienti con protesi valvolari è più frequente il sanguinamento della trombosi valvolare |
| • Una trombosi della protesi valvolare in pazienti emodinamicamente stabili deve essere trattata innanzitutto con trombolitici |
| • L'anticoagulazione orale in gravidanza si correla a un 6-7% di embriopatie |
| • L'eparina per via endovenosa durante il primo trimestre di gravidanza elimina il rischio di embriopatia, ma si correla a un rischio del 9% di trombosi valvolare |

sinistra possono partecipare a sport a bassa intensità, dopo aver valutato la tolleranza all'esercizio, i sintomi e la risposta emodinamica, evitando accuratamente i rischi traumatici.

Nei pazienti con mismatch di protesi valvolare aortica, in cui la valvola protesica è strutturalmente normale, ma funziona come una stenosi aortica, il follow-up con ecocardiografia evidenzia già nel postoperatorio un ridotto indice cardiaco. Pertanto, massima attenzione deve essere rivolta a questi soggetti poiché anormali gradienti medi protesici diventano evidenti solo durante o dopo l'esercizio o sforzi fisici, con effetti deleteri a breve o a lungo termine caratterizzati da ridotta qualità di vita, ma soprattutto da aumentata incidenza di rischio di morte improvvisa, in particolare quando l'indice dell'area dell'orifizio protesico $<0,85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ è indicativo di grave mismatch valvolare (Tabella 2).⁷

6. Le limitazioni delle procedure non invasive nel follow-up dei pazienti portatori di protesi sono numerose e ben conosciute. Sono pertanto utili altre metodiche per il follow-up nei portatori di protesi val-

volari, tutte però subordinate a una vera necessità clinica:

- Il limite dell'ecocardiografia transtoracica nella valutazione delle protesi valvolari metalliche, provocato dal riverbero che maschera le strutture adiacenti, è superato dalla procedura transesofagea. Considerata la sua invasività, la scelta di questa metodica è giustificata principalmente per la ricerca e il trattamento di trombi e vegetazioni, soprattutto se molto piccole, con una sensibilità nell'individuazione di anomalie morfologiche che passa dal 57% all'86% e una specificità dal 63% all'88%.^{8,9}
- Il color-Doppler sottostima i rigurgiti e la metodica è limitata per la differenziazione tra rigurgiti valvolari e paravalvolari e generalmente sovrastima l'area valvolare in presenza di protesi mitralica. Pertanto, anche se per la valutazione del rigurgito mitralico in ambito ambulatoriale è generalmente utilizzato il 2D color-Doppler, se di necessità clinica, per una migliore individuazione dei flussi intracardiaci si potrebbe utilizzare la ricostruzione tridimensionale dell'eco transesofageo delle immagini in 2D. Tale metodica, in casi selezionati, potrebbe essere particolarmente utile e importante nei pazienti portatori di protesi valvolari mitraliche, in particolare quando il rigurgito è grave e soprattutto quando è necessaria una precisa differenziazione tra rigurgito valvolare e perivalvolare. Infatti, è possibile mettere in evidenza l'origine del jet all'interno o all'esterno della protesi con la possibilità di una più esatta individuazione del sito e dell'estensione della deiscenza. La metodica è ben correlata con i reperti chirurgici.¹⁰
- Nel follow-up, se di necessità clinica, un metodo combinato potrebbe utilizzare la risonanza magnetica (RM) e il Doppler transaortico per il calcolo dell'area funzionale protesica con formula Gorlin, qualora sia presente una significativa compromissione della funzione ventricolare sinistra e anche se non è possibile una misura precisa del tratto di efflusso del ventricolo sinistro o se l'accelerazione elevata a tale livello sovrastima il cal-

colo abituale con l'equazione di continuità.¹¹ Infatti, la RM è superiore all'eco 2D soprattutto nei portatori di protesi quando è presente rimodellamento cardiaco asimmetrico in quanto la metodica permette di seguire meglio nel tempo tali soggetti perché il calcolo sia dei volumi sia della massa del ventricolo sinistro e della frazione di eiezione è indipendente da assunzioni geometriche.

Pertanto, tenendo conto delle tematiche trattate, si evince la necessità di un accurato follow-up nei portatori di protesi,¹² con tempestivo riconoscimento di potenziali e devastanti complicanze e con particolare attenzione all'individuazione, alla valutazione e al trattamento della cardiopatia ischemica, soprattutto nei pazienti di età avanzata non sottoposti a completa rivascolarizzazione dopo sostituzione valvolare aortica, sebbene in tali pazienti l'impianto di bypass sia al momento attuale la pratica abituale quando è presente una coronaropatia emodinamicamente significativa.¹³

Numerosissime sono le difficoltà insite nella gestione del paziente con protesi valvolare cardiaca. Pertanto, è importante una stretta collaborazione tra i vari specialisti, sperando che la ricerca tecnologica e clinica conduca alla costruzione di una protesi valvolare cardiaca che offra la massima resistenza all'usura e all'infezione con minima trombogenicità.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Angela Magliaro
Centro Diagnostico Cardiovascolare Magliaro
Via Trinità, 3
83100 Avellino
Tel.: 0825/74586
Fax: 0825/793650
E-mail: amagliaro@cardionet.it

Bibliografia

1. ACC/AHA 2006 Guidelines for the management of patients with valvular heart disease: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2006;114:e84-231

2. Butchart EG, Gohlke-Bärwolf C, Antunes MJ, et al.; Working Groups on Valvular Heart Disease, Thrombosis, and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology, European Society of Cardiology. Recommendations for the management of patients after heart valve surgery. *Eur Heart J* 2005;26:2463-2471
3. Heras M, Chesebro JH, Fuster V, et al. High risk of thromboemboli early after bioprosthetic cardiac valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:1111-1119
4. Chan WS, Anand S, Ginsberg JS. Anticoagulation of pregnant women with mechanical heart valve: A systematic review of the literature. *Arch Intern Med* 2000;160:191-196
5. Körtke H, Körfer R. International normalized ratio self-management after mechanical heart valve replacement: Is an early start advantageous? *Ann Thorac Surg* 2001;72:44-48
6. Horstkotte D, Follath F, Gutschik E, et al. Guidelines on prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis executive summary; the Task Force on infective endocarditis of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004;25:267-276
7. Rao V, Jamieson WRE, Ivanov J, et al. Prosthesis patient mismatch affects survival following aortic valve replacement. *Circulation* 2000;102:III5-III9
8. Daniel WG, Mügge A, Grote J, et al. Comparison of transthoracic and transesophageal echocardiography for detection of abnormalities of prosthetic and bioprosthetic valves in the mitral and aortic positions. *Am J Cardiol* 1993;71:210
9. Gueret P, Vignon P, Fourniel P, et al. Transesophageal echocardiography for the diagnosis and management of nonobstructive thrombosis of mechanical mitral valve prosthesis. *Circulation* 1995;91:103-110
10. Ansingkar K, Nanda NC, Aaluri SR, et al. Transesophageal three-dimensional color-Doppler echocardiographic assessment of valvular and para-valvular mitral prosthetic regurgitation. *Echocardiography* 2000;17:579-583
11. Haghi D, Kaden JJ, Suselbeck T, et al. Validation of the peak to mean pressure decrease ratio as a new method of assessing aortic stenosis using the Gorlin formula and the cardiovascular magnetic resonance-based hybrid method. *Echocardiography* 2007;24:335-339
12. Seiler C. Management and follow-up of prosthetic heart valves. *Heart* 2004;90:818-824
13. Grothues F, Smith GC, Moon JC, et al. Comparison of interstudy reproducibility of cardiovascular magnetic resonance with two-dimensional echocardiography in normal subjects and in patients with heart failure or left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol* 2002;90:29-34

Lo stroke criptogenetico: ruolo del forame ovale pervio e dell'aneurisma del setto interatriale

Cryptogenetic stroke: role of patent foramen ovale and atrial septal aneurysm

K. Savino, C. Bartolini, D. Cosmi, V. Giglio, E. Grikstaite, G. Ambrosio
Cardiologia e Fisiopatologia Cardiovascolare, Università e Azienda Ospedaliera di Perugia

Abstract

Le anomalie del setto interatriale (il forame ovale pervio e l'aneurisma del setto interatriale) vengono oggi considerate cause di stroke ischemico criptogenetico. In letteratura sono stati pubblicati numerosi studi sulla prevalenza di queste anomalie sia nella popolazione generale sia, in particolare, in quella con ictus. La presente rassegna farà il punto sulle attuali conoscenze in tema di forame ovale pervio e aneurisma del setto interatriale analizzando i possibili meccanismi eziopatogenetici dello stroke, le metodiche diagnostiche e il trattamento farmacologico o invasivo.

Parole chiave: Stroke criptogenetico; Forame ovale pervio; Aneurisma del setto interatriale; Ecocontrastografia

Nowadays there is a growing interest for atrial septum anomalies that include patent foramen ovale and atrial septum aneurysm like causes of cryptogenetic cardioembolic stroke. The echocardiography is an imaging technique with high sensibility for diagnosis of these anomalies. In this review Authors analyse the anatomy of septum, the physiopathology of atrial anomalies, the diagnostic value of transesophageal and transthoracic echocardiography and the treatment of choice of patent foramen ovale and atrial septum aneurysm.

Key words: Cryptogenetic stroke, Patent foramen ovale, Atrial septal aneurysm, Transesophageal echocardiography

INTRODUZIONE

L'aneurisma del setto interatriale (ASA) e il forame ovale pervio (FOP) sono attualmente riconosciuti come possibili cause di stroke cardioembolico *criptogenetico*. Sebbene in letteratura sia comparso un cospicuo numero di segnalazioni e di studi clinici che attribuiscono all'ASA/FOP un ruolo non secondario negli eventi ischemici cerebrali, ancora oggi non esistono forti evidenze cliniche e restano dubbi sulla metodologia diagnostica da adottare nel sospetto di embolia cardiogena e sul trattamento più appropriato da instaurare. Al momento attuale, in assenza di studi clinici incontrovertibili e di linee guida definitive, assistiamo nella pratica clinica ad atteggiamenti diagnostico-terapeutici molto diversi. Questi diversi atteggiamenti sono conseguenza della frequente interpretazione

dell'ASA/FOP come vere e proprie "patologie" del setto. Il ricorso all'impianto di dispositivi viene sempre più utilizzato come metodo terapeutico di "guarigione definitiva" e non sempre è la via finale di una corretta stratificazione del rischio embolico.

La presente rassegna prenderà in considerazione il ruolo delle metodiche diagnostiche, il significato clinico dell'ASA/FOP e le possibilità terapeutiche di queste anomalie alla luce delle attuali conoscenze scientifiche.

DEFINIZIONE E ANATOMIA

Il FOP è una struttura valvolata tra due foglietti sovrapposti, il septum primum a sinistra e il septum secundum a destra¹ (Figura 1A). Durante la vita fetale,

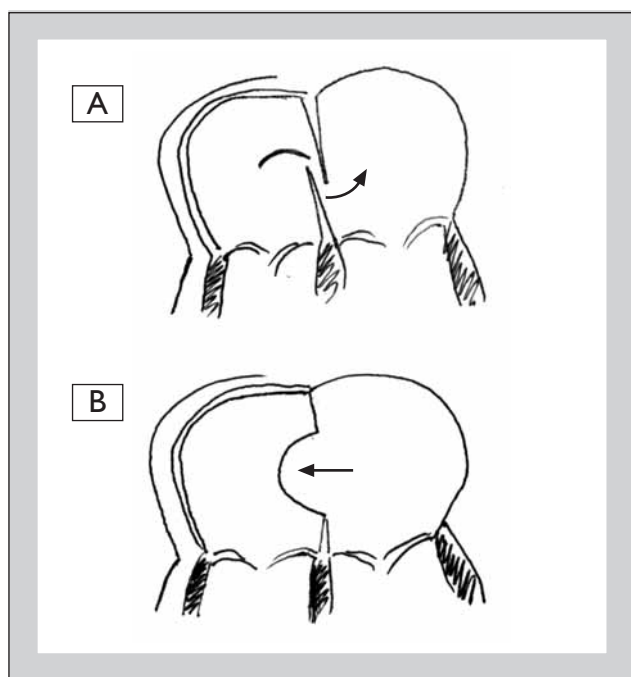


Figura 1. Disegno schematico di FOP (A) e ASA (B).

il FOP permette il passaggio di sangue ossigenato placentare dall'atrio destro all'atrio sinistro e quindi nella circolazione sistemica, bypassando il circolo polmonare. Questo shunt viene favorito anche dalla presenza di altre due strutture: la valvola di Eustachio e la rete di Chiari.

La *valvola di Eustachio* è una membrana che si estende dal margine anteriore dell'ostio della vena cava inferiore e del seno coronarico in atrio destro, verso la fossa ovale, mentre la *rete di Chiari* rappresenta la valvola del seno coronarico: è una formazione laminare, dal movimento caotico e irregolare che si proietta verso il setto attraversando l'atrio destro; è più spessa e fenestrata della valvola di Eustachio e ha un'inserzione più distale e mediale.²

Alla nascita, la distensione del parenchima alveolare e l'inversione del rapporto pressorio tra le cavità atriali forzano il septum primum contro il septum secundum chiudendo il FOP; la valvola di Eustachio e quella del seno coronarico regrediscono e il flusso di sangue proveniente dalla vena cava inferiore riempie omogeneamente l'atrio destro senza che il flusso

venga indirizzato preferenzialmente verso il setto interatriale.^{3,4} In alcuni casi, però, i setti primum e secundum non vengono "sigillati" dal fisiologico processo fibroso e quindi non si verifica la chiusura anatomica del FOP; in questi casi rimane un canale virtuale obliquo tra i due setti.¹ La persistenza del FOP può essere anche impedita dalla presenza di una valvola di Eustachio o di una rete di Chiari se queste strutture non si riassorbono e/o sono prominenti.

Il FOP differisce dal difetto interatriale (DIA) sia per la configurazione sia per la localizzazione anatomica e la direzione dello shunt: il FOP è una struttura simile a una valvola con uno shunt esclusivamente destro-sinistro, mentre il DIA è un difetto derivante da tessuto mancante con shunt bidirezionale.¹ L'ASA è un'anomalia congenita che coinvolge la regione della fossa ovale o l'intero setto (Figura 1B).⁵⁻⁸ Morfologicamente è costituito da una parete assottigliata (0,4-0,8 mm anziché 2 mm) con tessuto connettivo ridondante delimitato su entrambe le superfici da cellule endoteliali: questa alterata struttura anatomica porta a una ridondanza del setto che induce la sua protrusione nelle cavità atriali in maniera fissa o mobile.⁹

FISIOPATOLOGIA E SIGNIFICATO CLINICO

Studi autoptici e clinici riportano una prevalenza di FOP nella popolazione generale del 25%, mentre l'ASA ha una prevalenza del 2,2%.^{9,10} Numerosi studi clinici hanno evidenziato una maggiore incidenza di FOP in pazienti con stroke ischemico criptogenetico, soprattutto nei soggetti di età inferiore a 55 anni.¹¹

I meccanismi con cui il FOP può essere causa di stroke sono diversi:

- Il meccanismo più accreditato è quello della *via preferenziale*. In questo caso, tutte le condizioni che inducono un rialzo pressorio in atrio destro instaurano uno shunt destro-sinistro ed emboli, a partenza dal versante venoso, possono transitare attraverso il canale determinando un'embolia paradossa.¹²
- Altri autori hanno ipotizzato la formazione di trombi

in situ (all'interno del canale del FOP) che verrebbero immessi nel circolo sistemico durante un incremento transitorio o permanente della pressione atriale destra, soprattutto nei soggetti con ASA associato.¹³⁻¹⁷

- Inoltre, sia il FOP sia l'ASA potrebbero essere un "trigger" per aritmie sopraventricolari.¹⁸ In pazienti di età inferiore a 55 anni con stroke criptogenetico è stata riscontrata una vulnerabilità atriale nel 61% degli ASA, nel 57% dei FOP e nel 60% dei FOP associati ad ASA. È stato ipotizzato che le anomalie del setto interatriale, soprattutto se molto mobili, possano favorire lo stretching del setto con conseguente aumentata vulnerabilità atriale e innesco di aritmie sopraventricolari emboligene.¹⁹⁻²¹
- Infine, l'associazione di FOP con valvola di Eustachio prominente e/o rete di Chiari potrebbe facilitare l'embolia paradossa per l'indirizzo preferenziale del flusso a provenienza dalla vena cava inferiore verso il setto interatriale, all'interno del FOP e dell'atrio sinistro oppure per la formazione di aggregati piastrinici lungo la rete di Chiari.

Lo stroke non è l'unico disordine associato alla presenza di FOP isolato o associato ad ASA. Un'altra possibile conseguenza è l'*ipossiemia arteriosa*, la quale è correlata a un'alta incidenza di eventi ischemici cerebrali e periferici nei pazienti con embolia polmonare emodinamicamente significativa.²² Anche la *sindrome delle apnee morfeiche ostruttive* si associa a una più alta incidenza di FOP.²³ La pervietà del forame ovale è considerata anche una possibile causa della *sindrome della dispnea ortostatica-ortodeossia*. Infine, numerosi studi hanno correlato il FOP con l'*emicrania* e con la *malattia da decompressione* negli atleti che svolgono sport subacquei.^{24,25}

DIAGNOSI STRUMENTALE

Fino ad alcuni decenni fa, il riscontro dell'ASA e del FOP era solo un reperto autoptico in quanto tali condizioni non erano visualizzabili in vivo con tecniche diagnostiche per la loro scarsa sensibilità. Infatti,

né il FOP né l'ASA determinano anomalie dell'obiettività cardiaca, dell'elettrocardiogramma o della radiografia del torace. La loro visualizzazione con l'ecocardiografia con approccio transtoracico (ETT) e soprattutto con quello transesofageo (ETE) ha consentito la definizione del rischio embolico di queste anomalie. Un'altra tecnica utilizzata routinariamente nella pratica clinica è quella del Doppler transcranico (DTC).

Il Doppler transcranico (DTC)

Nei soggetti con eventi ischemici cerebrali criptogenetici, l'esecuzione di un Doppler transcranico (DTC) consente di evidenziare con buone sensibilità e specificità la presenza di shunt destro-sinistro, di valutare l'entità dello shunt e di stratificare il rischio embolico.

Questo esame viene eseguito con l'iniezione di soluzione salina nel circolo venoso e la registrazione del flusso Doppler lungo il decorso delle arterie temporali. Viene definita *shunt piccolo* la presenza di un numero inferiore a 10 microbolle e *grande* se il numero di microbolle è superiore a 10. Il segnale Doppler viene definito *a doccia* se il numero di microbolle è >25 e *a tendina* se il segnale è talmente intenso e prolungato da non poter contare le singole microbolle. Il DTC, tuttavia, non è in grado di fornire informazioni sulla sede dello shunt (cardiaco o polmonare).^{26,27}

L'ecocardiografia transesofagea (ETE)

L'ETE è la tecnica ecografica di riferimento nella visualizzazione del FOP e dell'ASA.

Questo approccio permette lo studio dell'anatomia del FOP consentendo la visualizzazione del canale e fornendo le esatte dimensioni del FOP attraverso la determinazione del diametro longitudinale (lunghezza di sovrapposizione dei due setti) e del diametro trasverso (distanza tra septum primum e septum secundum). L'ampiezza di quest'ultimo classifica i FOP in piccoli, moderati o grandi ed è predittiva del rischio di stroke.^{28,29} Oltre all'analisi anatomica, l'ETE consente



Figura 2. Esame ecocardiografico transtoracico, sezione quattro camere apicale, con mezzo di contrasto. Si noti come le camere destre siano completamente opacizzate dal mezzo di contrasto. **A sinistra,** Esame negativo per shunt destro-sinistro, nessuna microbolla si visualizza nelle camere di sinistra. **Al centro,** Esame contrastografico positivo per shunt piccolo. **A destra,** Si visualizzano numerose microbolle nelle camere di sinistra come da shunt ampio.

lo studio funzionale dello shunt, che può essere effettuato sia con il color-Doppler sia con lo studio contrastografico. La visualizzazione mediante color-Doppler ha il vantaggio di fornire sempre un'evidenza diretta della localizzazione in fossa ovale dello shunt destro-sinistro, ma la sua sensibilità è risultata piuttosto bassa.³⁰ Al contrario, molto sensibile è l'ecocontrastografia. Il mezzo di contrasto (m.d.c.) più ampiamente utilizzato è una miscela galenica di microbolle di aria in soluzione salina. In letteratura, tuttavia, sono stati usati anche altri m.d.c. (Levovist, Sonovue) che, pur avendo il vantaggio di essere costituiti da microbolle omogenee in dimensioni, hanno lo svantaggio di passare il circolo polmonare, essere lungamente persistenti nel circolo ed essere costosi.^{31,32}

Il m.d.c. viene iniettato in bolo rapido nella vena antecubitale del braccio in attesa dell'opacizzazione del cuore destro e dell'eventuale passaggio di microbolle nelle camere cardiache di sinistra. Il test viene eseguito sia in condizioni basali sia durante manovra di Valsalva, la quale, determinando un incremento delle pressioni in atrio destro, favorisce lo scollamento dei setti e l'instaurarsi dello shunt.³³ La specificità della diagnosi di FOP dipende da un limite temporale: infatti, per essere certi che lo shunt sia localizzato a livello dell'atrio è necessario che il m.d.c. passi in atrio sinistro entro tre cicli cardiaci dalla completa opaciz-

zazione dell'atrio destro. Se il numero di cicli necessari alla visualizzazione delle microbolle in atrio sinistro è superiore a tre, è verosimile che lo shunt sia extra-cardiaco e localizzato nel circolo polmonare.³⁰

I dati di letteratura hanno definito un maggiore rischio di stroke criptogenetico se il FOP è ampio. Non è ancora chiaramente definita la classificazione di shunt piccolo o ampio; alcuni studi utilizzano un valore di cut-off di 20 microbolle visualizzate in atrio sinistro (<20 microbolle: shunt piccolo, ≥20 microbolle: shunt ampio), altri quello di 10 microbolle.³⁴ È comunque chiaro come shunt ampi siano più strettamente correlati al rischio di eventi embolici (Figura 2).

L'ecocardiografia transtoracica (ETT)

Nonostante l'ETE sia definita la tecnica gold standard nella diagnosi di FOP, anche l'ETT ha dimostrato un buon valore di screening.

Gli studi che hanno valutato la sensibilità dell'ETT in seconda armonica nella diagnosi di FOP hanno riscontrato un ottimo valore predittivo positivo e una buona accuratezza diagnostica.³⁵⁻⁴⁰ L'ETT, infatti, anche se non consente lo studio dell'anatomia del FOP, ha una buona sensibilità nella valutazione funzionale

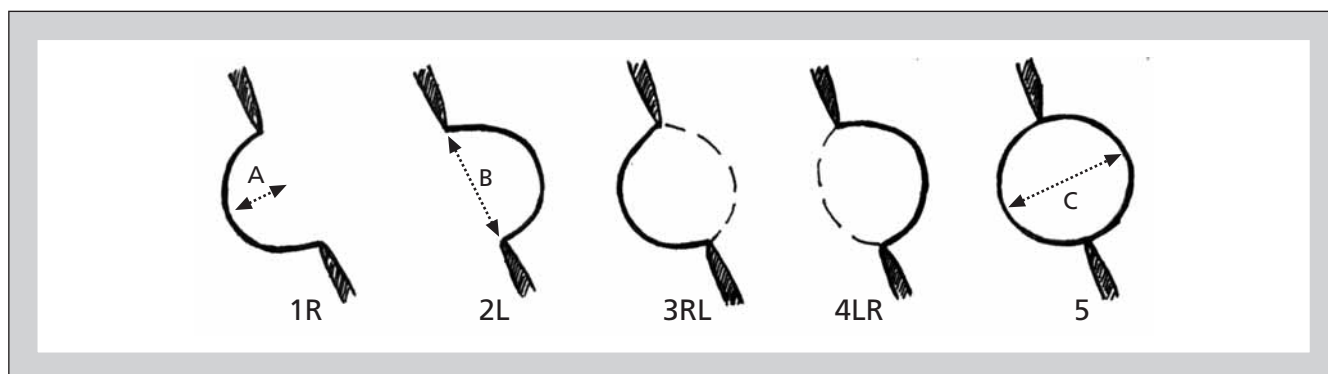


Figura 3. Disegno schematico per la classificazione di aneurisma del setto interatriale: protrusione del setto interatriale o di una parte di esso >15 mm, oltre la linea mediana che identifica il piano del setto (A). Escursione fasica del setto interatriale, durante il ciclo respiratorio, con una somma globale dell'escursione >15 mm (B). Base della porzione aneurismatica >15 mm (C). In basso, La classificazione secondo Olivares-Reyes et al.⁴³

dello shunt e delle strutture spesso associate al FOP (valvola di Eustachio e rete di Chiari). Per questo motivo, è sempre più frequente il suo impiego in prima battuta, riservando lo studio ETE solo ai casi in cui esista un forte sospetto di embolia di origine cardiaca e l'ETT sia risultata negativa o quando il paziente debba essere sottoposto a chiusura percutanea del FOP.

Per la diagnosi di ASA, invece, l'equivalenza dell'ETT con imaging armonico rispetto all'ETE non è ancora confermata, sebbene la discordanza tra i due esami ai fini del riconoscimento di questa anomalia sia bassa.⁴¹ Le sezioni dell'ETT in cui l'ASA è più facilmente evidenziabile sono l'asse corto parasternale a livello dei vasi della base e le sezioni quattro e cinque camere apicale e quattro camere sottocostale. I criteri attualmente più utilizzati per la diagnosi dell'ASA sono quelli definiti da Hanley et al. (Figura 3):⁸

- Protrusione del setto interatriale o di una parte di esso ≥ 15 mm, oltre la linea mediana che identifica il piano del setto
- Escursione fasica del setto interatriale, durante il ciclo respiratorio, con una somma globale dell'escursione ≥ 15 mm
- Base della porzione aneurismatica ≥ 15 mm.

Altri autori, invece, considerano sufficiente per la diagnosi di ASA una protrusione oppure un'escursione

del setto interatriale ≥ 10 mm, ampliando così la prevalenza dell'anomalia.⁴²

All'esame ecocardiografico, l'ASA si può presentare con diverse caratteristiche. Per definire i singoli tipi di questa anomalia sono state proposte numerose classificazioni: la più comunemente usata è la classificazione di Olivares-Reyes,⁴³ che suddivide l'ASA in cinque tipi (Figura 3):

- *Tipo 1R*: con protrusione dalla linea mediana del setto interatriale verso l'atrio destro durante il ciclo cardiorespiratorio
- *Tipo 2L*: come il tipo 1R, ma con protrusione verso l'atrio sinistro
- *Tipo 3RL*: con massima escursione dell'ASA verso l'atrio destro e minore verso l'atrio sinistro
- *Tipo 4LR*: come il precedente, ma con escursione massima a sinistra
- *Tipo 5*: l'escursione dell'ASA è bidirezionale con analoghe escursioni in entrambi gli atri durante il ciclo cardiorespiratorio.

TRATTAMENTO

La storia naturale per i pazienti che hanno un'anomalia del setto interatriale senza trattamento non è nota. Sono stati condotti numerosi studi e sviluppate diverse

strategie terapeutiche soprattutto per prevenire la ricorrenza di stroke. Quando il riscontro di FOP è occasionale e isolato e il paziente è asintomatico, in base alle recenti linee guida non è indicato alcun trattamento. Quando, invece, è associato a un evento neurologico "criptogenetico" dovrebbe essere intrapreso un trattamento farmacologico e in alcuni casi può essere considerata la chiusura.

Le recenti linee guida italiane di prevenzione e trattamento dell'ictus cerebrale definiscono le seguenti raccomandazioni rappresentate in *gradi* in base alla necessità di intervento.⁴⁴

- Nei pazienti con ictus ischemico o TIA e FOP, senza trombosi venose profonde e al primo evento tromboembolico, è indicato il trattamento con aspirina (*grado D*).
- Nei casi di ictus o TIA e
 - FOP associato ad ASA e primo evento
 - FOP isolato e trombosi venosa profonda o diatesi trombofilica
 - FOP isolato, con shunt di grosse dimensioni e multipli eventi ischemicidopo avere escluso altre eziologie è indicato scegliere, sulla base del rapporto tra rischi e benefici, tra terapia anticoagulante (INR 2-3) e la chiusura transcatheter (*grado D*).
- Nei casi di ictus o TIA associato a
 - FOP e ASA al primo evento, ma con trombosi venosa profonda o diatesi trombofilica e controindicazioni alla terapia anticoagulante orale
 - FOP con sintomatologia recidivante nonostante terapia anticoagulante oraledopo avere escluso altre eziologie è indicata la chiusura transcatheter e, in caso di fallimento, la chiusura chirurgica (*grado D*).

Le raccomandazioni dell'AHA/ASA suggeriscono anch'esse, nei pazienti con ictus ischemico o TIA e FOP, il trattamento antiaggregante (classe IIa, livello di evidenza B), mentre non esistono dati sufficienti per raccomandarne la chiusura in pazienti con un primo episodio ischemico. Il warfarin è indicato per i pazienti ad alto rischio con altre indicazioni per la terapia anticoagulante orale, come uno stato di ipercoagulabilità

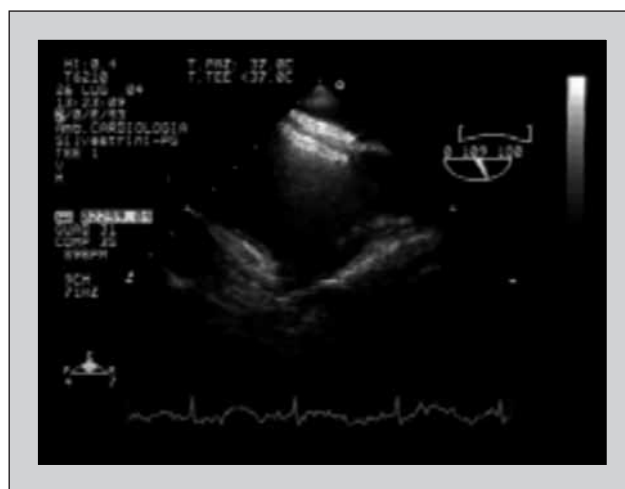


Figura 4. Esame ecocardiografico transesofageo: visualizzazione di Amplatzer a livello del setto interatriale. Si notino i due emidischi perfettamente allineati al setto interatriale.

o l'evidenza di una trombosi venosa (classe IIa, livello di evidenza C).⁴⁵

La chiusura del FOP può essere effettuata sia chirurgicamente sia transcatheter:

- La *chiusura chirurgica* con sutura doppia continua è definitiva e completa; tuttavia, questo approccio non è più adottato da quando si è imposta nella pratica clinica la chiusura per via percutanea.
- La *chiusura per via percutanea* si avvale dell'utilizzo di "occlutori" costituiti da due emidischi che si posizionano lungo la faccia atriale destra e sinistra del setto interatriale (Figura 4).

L'impianto di dispositivi nella pratica clinica è preferito rispetto al trattamento cardiocirurgico per la ridotta invasività e per il breve periodo di degenza ospedaliera.⁴⁵⁻⁵¹

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

L'ASA e il FOP rappresentano oggi le cause più frequentemente ricercate nei soggetti con stroke criptogenetico e non solo nei pazienti di età inferiore a 55 anni, ma, secondo recenti dati della letteratura, anche in pazienti di età superiore.⁵²

Le metodiche diagnostiche più utilizzate sono il DTC, che definisce la presenza e l'entità di uno shunt destro-sinistro, e l'ecocardiografia integrata transtoracica e transesofagea, che visualizza la presenza di FOP, la sede dello shunt e l'eventuale associazione con l'ASA. L'ETE è riconosciuta come la tecnica gold standard nella definizione anatomica delle anomalie del setto interatriale. Tuttavia, anche l'ETT fornisce corrette informazioni sulla presenza e sul tipo di ASA e sulle caratteristiche funzionali dello shunt destro-sinistro.

Queste "nuove" fonti emboligene cardiache che non hanno ancora studi clinici sufficientemente ampi e linee guida definitive si prestano a svariati approcci metodologici e terapeutici senza una sequenza metodologica univoca. Il rilievo, anche occasionale, di un ASA associato o meno a FOP spesso crea una situazione di "allarme" sia nei medici sia nei portatori di tali anomalie, con il ricorso, talvolta inappropriato, a trattamenti aggressivi e non giustificati.

Per questo tipo di anomalie è auspicabile, al momento attuale, una stretta collaborazione tra i professionisti delle diverse discipline mediche che non sono limitate solo alla cardiologia e alla neurologia (nei casi di stroke criptogenetico), ma anche all'oculistica (nei casi di embolie retiniche senza altra possibile causa) e alla medicina dello sport (nei casi di sportivi con malattia da decompressione). Una collaborazione costruttiva può definire una corretta valutazione clinica, eziopatogenetica e terapeutica dei soggetti portatori di ASA/FOP sulla base delle attuali conoscenze cliniche.

Infine, è utile ricordare come recentemente sia stato ipotizzato che il FOP possa essere solo una delle condizioni predisponenti l'embolia sistemica e che il rischio diventi reale solo se associato ad ASA, valvola di Eustachio prominente o rete di Chiari, in presenza di trombosi venosa profonda.^{30,53} In alcuni pazienti con ictus, infatti, è probabile che il FOP non sia correlato eziologicamente all'ictus e che la coesistenza tra FOP e stroke sia casuale in oltre 1/3 dei casi di ictus criptogenetico.⁴⁴ Appare quindi fondamentale non creare falsi allarmismi e attenersi alle attuali conoscenze scientifiche, in attesa di dati definitivi che permettano la stratificazione del rischio cardioembolico e una migliore gestione terapeutica.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Ketty Savino

Str. P. Rio – Montelaguardia, 41B

06125 Perugia

Tel.: 075/5782394

Fax: 075/5271244

E-mail: kettysavino@hotmail.com

Bibliografia

1. Movsowitz STC, Podolsky LA, Meyerowitz CB, et al. Patent foramen ovale: A non-functional embryological remnant or a potential cause of significant pathology? *J Am Soc Echocardiogr* 1992;5:259-270
2. Savino K, Lilli A, Pensi P, et al. Valvola di Eustachio prominente simulante una massa atriale destra. *G Ital Cardiol* 2007;8:43-46
3. Dalla Volta S. Malattie del cuore e dei vasi. Milano: McGraw-Hill, 1996:479
4. Sadler W. Embriologia medica. Milano: Masson, 1998:211-213
5. Gondi B, Nanda NC. Two dimensional echocardiographic features of atrial aneurysms. *Circulation* 1981;63:452-457
6. Shirani J, Zafari Maziar A, Roberts WC. Morphologic features of fossa ovalis membrane aneurysm in the adult and its clinical significance. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:466-471
7. Hauser AM, Timmi GC, Stewart JR, et al. Aneurysm of the atrial septum as diagnosed by echocardiography: Analysis of 11 patients. *Am J Cardiol* 1984;53:1401-1402
8. Hanley PC, Tajik AJ, Hynes JK, et al. Diagnosis and classification of atrial septal aneurysm by two-dimensional echocardiography: Report of 80 consecutive cases. *J Am Coll Cardiol* 1985;6:1370-1382
9. Silver MD, Dorsey JS. Aneurysms of the septum primum in adults. *Arch Pathol Lab Med* 1978;102:62-65
10. Hagen P, Scholz DG, Edwards WD. Incidence and size of patent foramen ovale during the first ten decades of life: An autopsy study of 965 normal hearts. *Mayo Clinic Proc* 1984;59:17-20
11. Mas JL, Lascault G, Lechat P, et al. Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke. *N Engl J Med* 1988;318:1148-1152
12. Evers S, Enningsen H, Englstein EB. Transient ischemic attacks caused by trumpet playing. *Neurology* 1998;51:1709-1710
13. Ranoux D, et al. Patent foramen ovale: Is stroke due to paradoxical embolism? *Stroke* 1993;24:31-34
14. Mas JL, Zuber M. Recurrent cerebrovascular events in patients with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both and cryptogenic stroke or transient ischemic attack. *Am J Heart* 1995;130:1083-1088
15. Bogousslavsky J, Garazi S, Jeanrenaud X, et al. Stroke recurrence in patients with patent foramen ovale: The Lausanne study. *Neurology* 1996;46:1301-1305
16. Cujec B, Mainra R, Johnson DH. Prevention of recurrent cerebral ischemic events in patients with patent foramen ovale and cryptogenic strokes or transient ischemic attacks. *Can J Cardiol* 1999;15:57-64
17. Stone DA, Godard J, Corretti MC, et al. Patent foramen ovale: Association between the degree of shunt by contrast transesophageal echocardiography and the risk of future ischemic neurologic events. *Am Heart J* 1996;131:158-161
18. Homma S, Di Tullio MR, Sacco RL, et al. Characteristics of patent foramen ovale associated with cryptogenic stroke. A biplane transesophageal echocardiographic study. *Stroke* 1994;25:582-586
19. Berthet K, Lavergne T, Cohen A, et al. Significant association of atrial

- septal vulnerability with atrial septal abnormalities in young patients with ischemic stroke of unknown cause. *Stroke* 2000;31:398-403
20. Attuel P, Rancurel G, Delgatte B, et al. Importance of electrophysiology in the work-up of cerebral ischemic attacks. *Pace* 1986;9:1121-1126
21. Ravelli F, Alessie M. Effects of atrial dilatation on refractory period and vulnerability to atrial fibrillation in the isolated Langerdoff-perfused rabbit heart. *Circulation* 1997;96:1686-1695
22. Konstantinides S, Giebel A, Kasper W, et al. Patent foramen ovale is an important predictor of adverse outcome in patients with major pulmonary embolism. *Circulation* 1999;99:3323
23. Shanoudy H, Soliman A, Raggi P, et al. Prevalence of patent foramen ovale and its contribution to hypoxemia in patients obstructive sleep apnea. *Chest* 1998;113:91-96
24. Robin ED, McCauley RF. An analysis of platypnea-orthodeoxia syndrome including a "new" therapeutic approach. *Chest* 1997;112:1681-1684
25. Domitzi I, Mieszkowski Y, Kwiecinski H. The prevalence of patent foramen ovale in patients with migraine. *Neurol Neurochir Pol* 2004;38:89-92
26. Serena J, Segura T, Perez-Ayuso MJ, et al. The need to quantify right-to-left shunt in acute ischemic stroke: A case control study. *Stroke* 1998;29:1322-1328
27. Anzola GP, Zavarise P, Morandi E, et al. Transcranial Doppler and risk of recurrence in patients with stroke and patent foramen ovale. *Eur J Neurol* 2003;10:129-135
28. Hausmann D, Mugge A, Becht I, et al. Diagnosis of patent foramen ovale by transesophageal echocardiography and association with cerebral and peripheral embolic events. *Am J Cardiol* 1992;70:668-672
29. Schneider B, Zienkewicz T, Jansen V, et al. Diagnosis of patent foramen ovale by transesophageal echocardiography and correlation with autopsy findings. *Am J Cardiol* 1996;77:1202-1209
30. Carcagni A, Di Sciascio G. Forame ovale pervio: quali informazioni fornisce l'ecocardiografia. *G Ital Cardiol* 2006;7:516-552
31. Schuchlenz HW, Weihs W, Horner S, Quehenberger F. The association between the diameter of a patent foramen ovale and the risk of embolic cerebrovascular events. *Am J Med* 2000;109:456-462
32. Buttignoni SC, Khorsand A, Mundigler G, et al. Agitated saline versus polygelatine for the echocardiographic assessment of a patent foramen ovale. *Eur J Echocardiogr* 2004;5:449-452
33. Mas JL, Arquiza C, Lamy C, et al. Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale atrial septal aneurysm or both. *N Engl J Med* 2001;345:1740-1745
34. Homma S, Sacco RL, Di Tullio M, et al.; for the PFO in Cryptogenic Stroke Study (PICSS) Investigators. Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale: Patent foramen ovale in cryptogenic stroke study. *Circulation* 2002;105:2625-2631
35. Daniels C, Weytjens C, Cosyns B, et al. Second harmonic transthoracic echocardiography: The new reference screening method for the detection of patent foramen ovale. *Eur J Echocardiogr* 2004;5:449-452
36. Kuhl HP, Hoffmann R, Merx MW, et al. Transthoracic echocardiography using second harmonic: diagnostic alternative to transesophageal echocardiography for the detection of atrial right-to-left shunt in patients with cerebral embolic events. *Am J Coll Cardiol* 1999;34:1823-1830
37. Van Camp G, Franken P, Melis P, et al. Comparison of transthoracic echocardiography with second harmonic imaging with transesophageal echocardiography in the detection of right-to-left shunts. *Am J Cardiol* 2000;86:1284-1287
38. Madala D, Zaroff JG, Hourigan L, Foster E. Harmonic imaging improves sensitivity at the expense of specificity in the detection of patent foramen ovale. *Echocardiography* 2004;21:33-36
39. Clarke NR, Timperley J, Kelion AD, Banning AP. Transthoracic echocardiography using second harmonic imaging with Valsalva manoeuvre for the detection of right-to-left shunt. *Eur J Echocardiogr* 2004;5:176-181
40. Savino K, Grikstaite E, Giglio V, et al. Diagnostic value of transthoracic echocardiography in the first line assessment of suspected patent foramen ovale. *Eur J Echocardiogr* 2007;8:S151
41. Carerj S, Zito C, Oliva S, et al. Aneurisma del setto interatriale: Reale sorgente cardioembolica? *Ital Heart J Suppl* 2005;6:135-144
42. Pearson A, Nagelhout D, Castello R, et al. Atrial septal aneurysm and stroke: A transesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:1223-1229
43. Olivares-Reyes A, Chan S, Lazar EJ, et al. Atrial septal aneurysm: A new classification in two hundred five adults. *J Am Soc Echocardiogr* 1997;10:644-656
44. SPREAD IV Ed. Ictus cerebrale: Linee guida italiane di prevenzione e trattamento. Volume completo. Stesura del 15 marzo 2005. <http://www.spread.it>
45. Sacco RL, Adams R, Albers G, et al. AHA/ASA Guideline. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack. *Circulation* 2006;113:e409-e499
46. Khairy P, O'Donnell CP, Landzberg MJ. Transcatheter closure versus medical therapy of patent foramen ovale and presumed paradoxical thromboembolism: A systematic review. *Ann Intern Med* 2003;139:753-760
47. Tong DC, Becker KJ. Patent foramen ovale and recurrent stroke: Closure is the best option? No. *Stroke* 2004;35:804-805
48. Donnan GA, Davis SM. Patent foramen ovale and stroke: Closure by further randomized trial is required. *Stroke* 2004;35:806
49. Sievert H, Taaffe M. Patent foramen ovale: The jury is still out. *Eur Heart J* 2004;25:361-362
50. Angola GP, Morandi E, Casilli F, Onorato E. Does transcatheter closure of patent foramen ovale really "shut" the door? A prospective study with transcranial Doppler. *Stroke* 2004;35:2140-2144
51. Wahl A, Krumdorf U, Meier B, et al. Transcatheter treatment of atrial septal aneurysm associated with patent foramen ovale for prevention of recurrent paradoxical embolism in high risk patients. *Am J Coll Cardiol* 2005;45:377-380
52. Handke M, Harloff A, Olschewski M, et al. Patent foramen ovale in cryptogenic stroke in older patients. *N Engl J Med* 2007;357:2262-2268
53. Schuchlenz HW, Saurer G, Weihs W, Rehag P. Persisting Eustachian valve in adults: Relation to patent foramen ovale and cerebrovascular events. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17:231-233

Alcool, vino rosso e dintorni... ovvero quando la prevenzione può anche essere un piacere

A. Bianchi, G. Leonetti

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

Abstract

La prevenzione primaria o secondaria spesso si accompagna a sofferenza e sacrifici. L'alcool, in particolare il vino rosso, in dosi moderate, ha un effetto positivo sulla mortalità generale, sulle malattie cardiovascolari e sullo stroke. Il consumo di alcool mostra una curva a J: un'assunzione moderata ha effetti positivi mentre un'assunzione a dosi più elevate è dannosa. Il vino rosso contiene il resveratrolo, una sostanza non flavonoide con proprietà vascolari protettive: effetto antiossidante, protezione vascolare, effetti antifibrinolitici e metabolici. Quindi una moderata assunzione di vino rosso è in grado di prevenire... con piacere.

Parole chiave: Vino rosso, Resveratrolo, Prevenzione

The primary or secondary prevention often keep company with suffering and sacrifices. Alcohol and red wine particularly, in moderate dose, has favourable effect on global mortality, cardiovascular disease and stroke. The alcohol consumption appears to have a J-shaped curve: a modest intake is beneficial while a increased intake is harmful. In red wine there is the resveratrol which is non flavonoid substance and has many properties of vascular protection: antioxidant effect, vascular protection, antifibrinolytic and metabolic effect. Therefore a moderate intake of red wine can do: prevention... with pleasure.

Key words: Red wine, Resveratrol, Prevention

Quasi sempre la prevenzione si associa, nell'ottica di un futuro beneficio, a rinunce, sofferenza o privazioni, ragione per cui quando il percorso preventivo (specie in prevenzione primaria) viene intrapreso esso è segnato da un andamento rallentato, interciso, talora accidentato e spesso interrotto. Gli effetti negativi dei fattori di rischio cardiovascolare hanno, nella progressione di malattia, un andamento frequentemente lineare¹ e ciò vale, ad esempio, per il fumo, l'ipertensione arteriosa e la dislipidemia, per i quali quanto più è accentuata l'importanza del fattore stesso tanto più è elevata l'incidenza di eventi.

L'alcool, pur essendo un fattore di rischio cardiovascolare che può associarsi a malattia coronarica, ipertensione arteriosa, diabete, stroke, decadimento cognitivo e scompenso cardiaco, sembra avere, in moderata assunzione, un effetto protettivo cardiovascolare.

ALCOOL E PREVENZIONE CARDIOVASCOLARE: LE EVIDENZE

Numerosi studi hanno confermato l'effetto favorevole della moderata assunzione di alcool sul rischio cardiovascolare, a partire dal Framingham Study² sino al Nurses Health Study,³ al Physicians' Health Study⁴ e al più recente British Heart Study.⁵

Una moderata assunzione di alcool favorisce una riduzione della mortalità per tutte le cause sia nel sesso maschile sia in quello femminile, con un andamento della curva di mortalità a J, a significare che una moderata assunzione di alcool ha effetti favorevoli mentre un'assunzione più elevata ha effetti negativi.⁶ Sembra che l'andamento della curva a J possa essere spiegato in parte con una riduzione di incidenza di

infarto del miocardio e di scompenso cardiaco.⁷ Ma quali sono i livelli di assunzione dell'alcool affinché esso possa avere effetto cardioprotettivo? E ancora, qual è il reale meccanismo protettivo? Indicativamente si possono suddividere i bevitori in: leggeri bevitori (1-6 drink/settimana), moderati bevitori (7-13 drink/settimana) e grandi bevitori (superiori a 14 drink/settimana).⁸ Una moderata assunzione di alcool corrisponde all'assunzione di circa 20 g di etanolo al giorno.

Numerosi studi sembrano confermare la favorevole associazione tra moderata assunzione di alcool e riduzione di mortalità coronarica e mortalità cardiovascolare globale. Il British Regional Heart Study,⁹ condotto su 7735 soggetti valutati in ambulatorio di Medicina Generale e seguiti in follow-up per 2 anni, mise in evidenza come un moderato consumo di alcool, rispetto ai non bevitori o ai grandi bevitori, determinasse una riduzione di eventi cardiovascolari, di mortalità coronarica e mortalità cardiovascolare globale. Studi successivi hanno confermato come una moderata assunzione di alcool abbia determinato una riduzione dell'incidenza del decadimento cognitivo,¹⁰ dello stroke ischemico¹¹ e della vasculopatia periferica.¹² Una recente metanalisi condotta su oltre 1 milione di soggetti ha messo in evidenza una riduzione di mortalità del 18% in soggetti di sesso maschile che consumavano 2 drink/giorno e in soggetti di sesso femminile che ne consumavano 1 al giorno. Un aumento di assunzione

di alcool oltre tali livelli determinava un incremento di mortalità dose-dipendente¹³ e l'andamento della curva a J permaneva invariato dopo l'aggiustamento per i fattori confondenti (Figura 1).

Che un'assunzione moderata di alcool possa determinare una riduzione del carico ateromasico è stato confermato a livello coronarico mediante valutazione del flusso con angiografia¹⁴ e con il calcolo dello score del calcio mediante la TAC.¹⁵ Lo studio INTERHEART,¹⁶ condotto su 27.000 soggetti, ha dimostrato che una moderata assunzione di alcool ha favorito una riduzione dell'incidenza di infarto e del rischio cardiovascolare globale non solo in soggetti ad alto rischio o in soggetti diabetici ma anche in soggetti a rischio cardiovascolare basso. Un altro studio, condotto su 8867 soggetti di sesso maschile, seguiti per 4 anni e tutti con atteggiamento preventivo assolutamente adeguato (BMI <25 kg/m², astensione dal fumo, dieta decisamente controllata ed esercizio fisico per almeno 30 minuti al giorno), ha messo in evidenza una riduzione di incidenza di infarto miocardico dal 40% al 50% (Figura 2).¹⁷ Anche i soggetti ipertesi sembrano giovare di una moderata assunzione di alcool; infatti in uno studio condotto su 11.711 soggetti ipertesi di sesso maschile, con follow-up di 16 anni, l'assunzione di 1 drink al giorno ha evidenziato una riduzione dell'incidenza di IMA di circa il 30% mentre un'assunzione alcolica superiore a 1 drink al giorno metteva in evi-

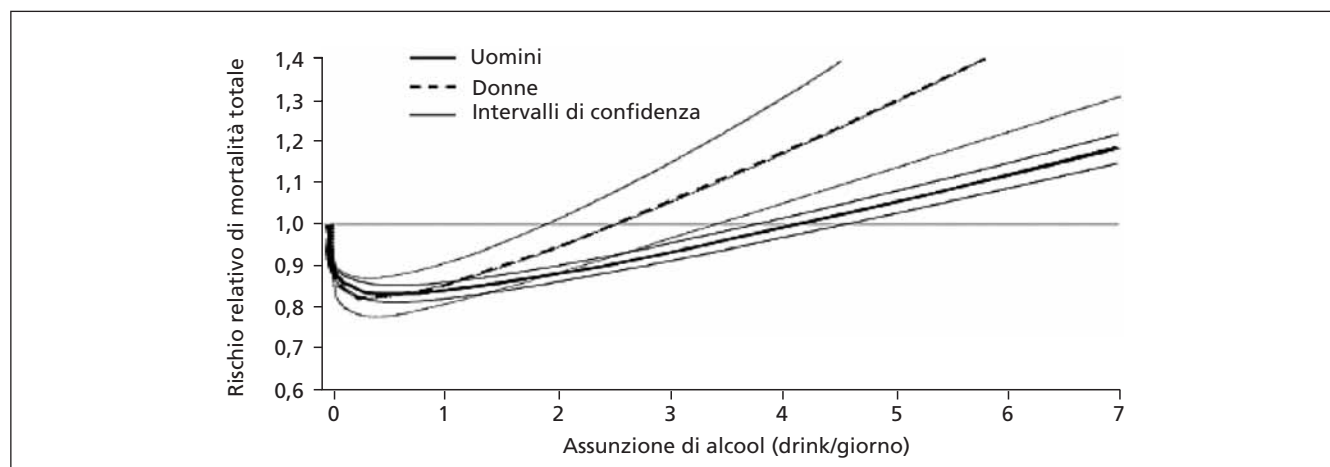


Figura 1. Assunzione di alcool e mortalità per tutte le cause. La curva a J (da Di Castelnuovo et al.¹³).

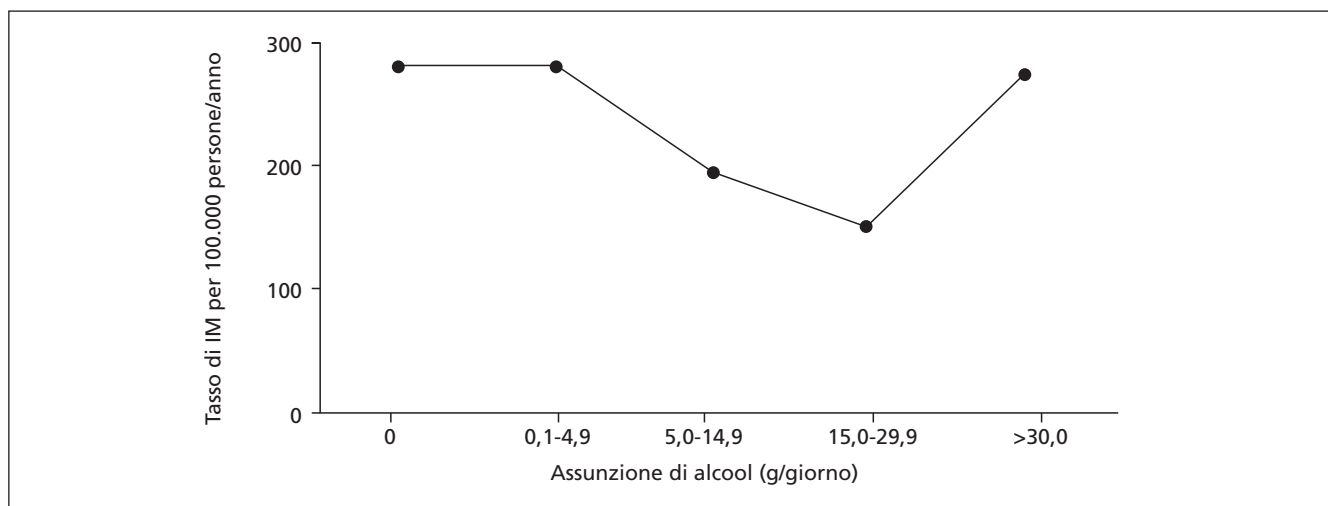


Figura 2. Consumo di alcool e incidenza di IM (da Mukamal¹⁷).

denza un incremento della pressione arteriosa dose-dipendente.¹⁸ Sempre dai dati del Framingham Study vi è stata dimostrazione che i moderati bevitori in confronto ad astemi e forti bevitori hanno presentato una minor incidenza di morbo di Raynaud.¹⁹ È stato inoltre dimostrato un rapporto favorevole tra moderata assunzione di alcool e stroke (Figura 3) e, come per la malattia coronaria, anche per lo stroke in base all'assunzione di alcool l'andamento della curva è tipicamente a J.²⁰ Nel Cardiovascular Health Study²¹ sono stati arruolati 5595 soggetti a rischio di scompenso cardiaco, di età superiore ai 65 anni e seguiti per circa 10 anni. In questo studio si è visto che i soggetti che assumevano alcool con moderazione (1-6 drink/settimana) avevano una minor incidenza di insorgenza di scompenso cardiaco rispetto ai soggetti astemi o pregressi forti bevitori. Gli autori di tale lavoro ascrivono questa minor incidenza di scompenso a una riduzione della "wedge pressure", dell'after-load, della disfunzione endoteliale e a un incremento della vasodilatazione periferica. Un'ulteriore conferma del beneficio cardiovascolare prodotto da una modesta assunzione di alcool viene da un recentissimo studio condotto su 2487 soggetti liberi da eventi cardiovascolari e cioè senza precedenti di angina, infarto del miocardio o scompenso cardiaco.²² I soggetti sono stati arruolati in aree urbane degli Stati Uniti e sono stati seguiti in un fol-

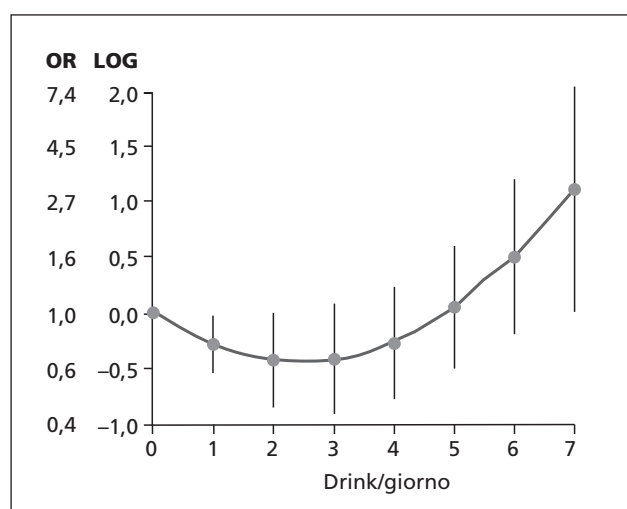


Figura 3. Consumo di alcool e incidenza di stroke (da Sacco et al.²⁰).

low-up di 5,6 anni. Una moderata assunzione di alcool (<7 drink), a fronte di soggetti che assumevano più di 7 drink/settimana, ha dimostrato, in questo studio, una riduzione di eventi cardiovascolari. È stato inoltre recentemente dimostrato in 6039 soggetti arruolati nel Framingham Heart Study (circa 50% donne e di età media pari a 59 anni), come un'assunzione di alcool superiore a 1 drink al giorno fosse associata a una maggior presenza di fattori di rischio cardiovascolare e a una maggior incidenza di sindrome metabolica.²³

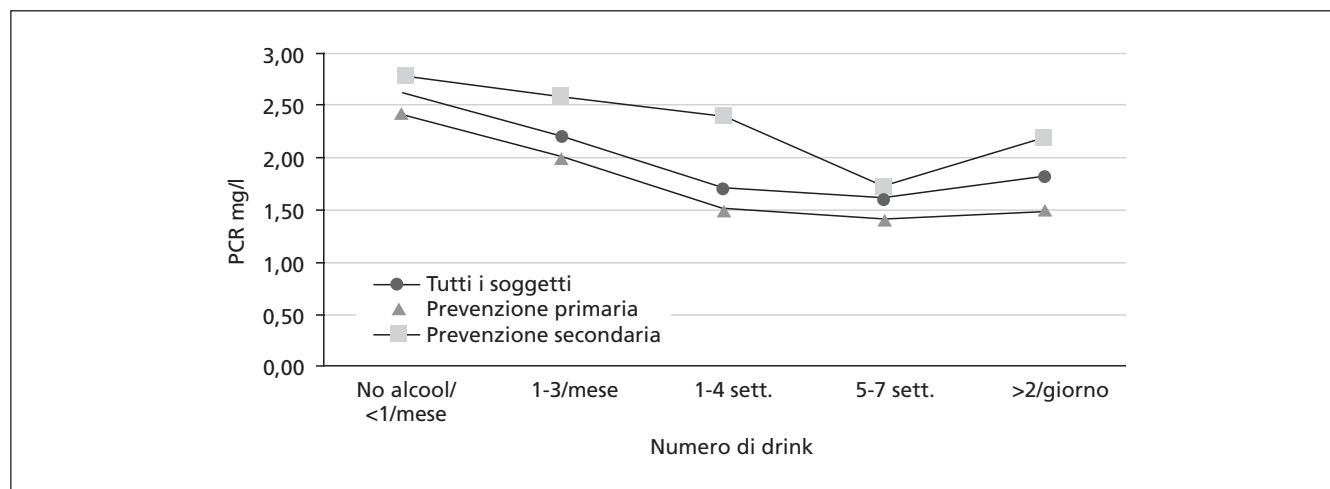


Figura 4. Consumo di alcool e PCR (da Albert et al.²⁶).

MECCANISMI VASCULO-PROTETTIVI DELL'ALCOOL

Sono numerosi i meccanismi mediante i quali l'alcool, moderatamente assunto, sembra avere effetti protettivi cardiovascolari. Oltre a un incremento di colesterolo HDL e a una riduzione dei trigliceridi, l'alcool favorisce la riduzione degli indici infiammatori (Figura 4), ha proprietà vasodilatanti e migliora la disponibilità di ossido nitrico.²⁴ In particolare, nel diabetico esso sembra favorire l'insulino sensibilità e un miglior metabolismo glucidico, forse attraverso una riduzione del rilascio di acidi grassi dal tessuto adiposo.²⁵

IL VINO... MEGLIO SE ROSSO

Agli inizi degli anni Ottanta suscitò un certo scalpore il cosiddetto "paradosso francese", quando si dimostrò una mortalità minore (a fronte di una dieta abbastanza ricca di grassi) in soggetti che assumevano moderatamente vino rosso.²⁷ Inoltre il confronto fra la regione dell'Alsazia (ove veniva assunto prevalentemente vino bianco) e le aree mediterranee (ove veniva

assunto prevalentemente vino rosso) metteva in evidenza, nelle regioni dell'Alsazia, una mortalità superiore del 50% rispetto alle aree mediterranee.²⁸

In volontari sani è stato dimostrato come l'assunzione di vino rosso, a parità di dose assunta rispetto al vino bianco, determini un maggior incremento del valore di HDL.²⁹ Vi sono evidenze che gli effetti protettivi del vino rosso vadano oltre al contenuto di alcool; infatti il vino rosso dealcolizzato riduce il rialzo pressorio che si insatura subito dopo assunzione di fumo di tabacco³⁰ e aumenta la vasodilatazione flusso-mediata dell'arteria brachiale.³¹

L'effetto cardioprotettivo del vino rosso³² è da ascrivere al contenuto di polifenoli. Tutti i polifenoli, oltre ad avere proprietà antinfiammatorie, riducono la suscettibilità delle LDL a essere ossidate e riducono l'uptake delle stesse da parte dei macrofagi. I polifenoli si suddividono in flavonoidi e non flavonoidi: tra i primi vi sono le cianidine, le procianidine, la quercetina e le catechine; tra i secondi vi sono l'acido gallico e il resveratrolo. Il resveratrolo, che è uno stilbene-derivato presente nella buccia dell'uva, è il polifenolo maggiormente rappresentato nel vino rosso e a cui si devono i maggiori effetti cardioprotettivi (Tabella 1).

Tabella I. Effetti protettivi del resveratrolo

Antiossidanti
• inibisce l'ossidazione delle LDL • ha proprietà antinfiammatorie mediante soppressione delle prostaglandine • ha attività di inibizione sul sistema renina-angiotensina (SRAA)
Protettivi vascolari
• ha effetto vasodilatante • riduce l'aggregazione piastrinica • riduce l'accrescimento delle cellule muscolari lisce per l'azione inibente sul SRAA
Antifibrotici
• riduce la produzione di fibroblasti
Metabolici
• aumenta l'insulino sensibilità • riduce gli acidi grassi circolanti • aumenta l'attività del Peroxisome-Proliferator Activated Receptor-gamma • attiva la Sirtuina (SIRT protein, Silent Information Regulator Two) che sembra possa prolungare la vita dei miociti e rallentare l'apoptosi cellulare favorita dall'attività del SRAA. Questa proteina sembra, inoltre, avere effetto di rallentamento nella degenerazione neuronale nel morbo di Alzheimer.

CONCLUSIONI

Con Lionel H. Opie³² possiamo dunque concludere che:

- solo una modesta assunzione di alcool ha effetti protettivi;
- il vino è maggiormente cardioprotettivo della birra;
- il vino rosso è maggiormente protettivo rispetto al vino bianco.

Il vino rosso, se assunto dunque con moderazione, può divenire un mezzo, fra i tanti che si possono utilizzare, per prevenire l'insorgenza e per rallentare l'evoluzione della malattia cardiovascolare e più in generale della progressione aterosclerotica (per una volta prevenzione e piacere si accompagnano). Ma, se vogliamo concludere in termini non solo scientifici ma anche "filosofici" e di "stile di vita", non si può non concordare con quanto sotto riportato:

"It long been recognized that the problem with alcohol relate not to the use of a bad thing, but to te abuse of a good thing".

Abraham Lincoln

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

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

Bibliografia

- Kannel WB, McGee D, Gordon TA. A general cardiovascular risk profile: the Framingham Study. *Am J Cardiol* 1976;38:46-512
- Gordon T, Kannel WB. Drinking and mortality. The Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1984;120:97-107
- Fuchs CS, Stampfer MJ, Colditz GA, et al. Alcohol consumption and mortality among women. *New Engl J Med* 1995;332:1245-1250
- Gaziano JM, Gaziano TA, Glynn RJ, et al. Light to moderate alcohol consumption and mortality in the Physicians' Health Study enrolment cohort. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:96-105
- Emberson JR, Shaper AG, Wannamethee SG, et al. Alcohol intake in middle age and risk of cardiovascular disease and mortality: accounting for intake variation over time. *Am J Epidemiol* 2005;161:856-863
- O'Keefe JH, Bybee KA, Lavie CJ. Alcohol and cardiovascular health. *J Am Coll Cardiol* 2007;50(11):1009-1014
- Bellin LJ, Puddey IB. Alcohol and hypertension: an update. *Hypertension* 2006;47:1035-1038
- Mukamal KJ, Moore AA. Alcohol consumption and safety of lovastatin and warfarin in the Post-CABG trial. *Circulation* 2004;110(17 suppl):805
- Wannamethee SG, Shaper AG. Alcohol consumption and cardiovascular risk. British Regional Heart Study (BRHS). *Int J Epidemiol* 1997;26:523-531
- Mukamal KJ, Kuller LH, Fitzpatrick AL, et al. Prospective study of alcohol consumption and risk of dementia in older adults. *JAMA* 2003;289:1405-1413
- Mukamal KJ, Chung H, Jenny NS. Alcohol use and risk of ischemic stroke among older adults: the CV Health Study. *Stroke* 2005;36:1830-1834
- Lucas DL, Brown RA, Wassef M, Giles TD. Alcohol and the cardiovascular system. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1916-1924
- Di Castelnuovo A, Castanzo S, Bagnardi V, et al. Alcohol dosing and total mortality in men and women. *Arch Intern Med* 2006;166:2437-2445
- Femia R, Natali A, L'Abbate A, Ferranini E. Coronary atherosclerosis and alcohol consumption: angiographic and mortality data. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 2006;26:1607-1612
- Vliegenthart R, Oei HHS, van den Elzen APM. Alcohol consumption and coronary calcification in a general population. *Arch Intern Med* 2004;164:2355-2360
- Yusuf S, Hawken S, Ounupu S, INTER-HEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTER-HEART Study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937-92
- Mukamal KJ, Chiuve SE, Rimm EB. Alcohol consumption and risk of coronary artery disease in men with healthy lifestyles. *Ann Intern Med* 2006;166:2145-2150

18. Beulens JW, Rimm EB, Ascherio A, et al. Alcohol consumption and risk for coronary heart disease among men with hypertension. *Ann Intern Med* 2007;146:10-19
19. Suter LG, Murabito JM, Felson DT, Fraekel L. Smoking, alcohol consumption and Raynaud's phenomenon in middle age. *Am J Med* 2007;120:264-271
20. Sacco RL, Elkind M, Boden-Abala B. The protective effect of moderate alcohol consumption on ischemic stroke. *JAMA* 1999;28:153-60
21. Bryson CL, Mukamal KJ, Mittleman MA, et al. The association of alcohol consumption and incident heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006;48(2):305-311
22. Maraldi C, Volpato S, Kritchevsky SB, et al. Impact of inflammation on the relationship among alcohol consumption, mortality and cardiac events. The Health Aging and Body Composition Study. *Arch Intern Med* 2006;166:1490-1497
23. Dhingra R, Sullivan L, Jaques PF, et al. Soft drink consumption and risk of developing cardiometabolic risk factors and the metabolic syndrome in middle-age adults in the Community. *Circulation* 2007;116:480-488
24. Giles TD, Sander GE. Alcohol. A cardiovascular drug? *Am J Geriatr Cardiol* 2005;14(3):154-158
25. Greenfield GR, Samaras K, Jenkins AB, et al. Moderate alcohol consumption estrogen replacement therapy, and physical activity are associated with increased insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2003;26:2734-2740
26. Albert MA, Glynn RJ, Ridker PM. Alcohol consumption and plasma concentration of C-reactive protein. *Circulation* 2003;443-447
27. St Leger AS, Cochrane AL, Moore F. Factors associated with cardiac mortality in developed countries with particular reference to the consumption of wine. *Lancet* 1979;1:1017-1020
28. de Logeril M, Salen P, Paillard F, et al. Mediterranean diet and the french paradox: two distinct biogeographic concepts for one consolidated scientific theory on the role of nutrition in coronary heart disease. *Cardiovasc Res* 2002;54:503-515
29. van Velden DP, Mansvelt EP, Fourle E, et al. The cardioprotective effect of wine on human blood chemistry. *Ann NY Acad Sci* 2002;957:337-340
30. Papamichael C, Karatzi K, Karatzis E, et al. Combined acute effect of red wine consumption and cigarette smoking on haemodynamics of young smokers. *J Hypertens* 2006;24:1287-1292
31. Hashimoto M, Kim S, Eto M, et al. Effect of acute intake of red wine on flow-mediated vasodilatation of the brachial artery. *Am J Cardiol* 2001;88:1457-1460.
32. Opie LH, Lecour S. The red wine hypothesis: from concepts to protective signalling molecules. *Eur Heart J* 2007;28:1683-1693

Alcool, vino e prevenzione cardiovascolare

Indagine conoscitiva – Red Wine Investigation

Caratteristiche del medico

Sesso: ☐ m ☐ f

Età: _____

Provincia in cui esercita (sigla): _____

Mmg ☐ sì ☐ no

Specialista ☐ sì ☐ no

Se si in: _____

Se cardiologo ☐ ambulatoriale ☐ ospedaliero

1) NEL RACCOGLIERE L'ANAMNESI CHIEDI SE IL SOGGETTO ASSUME ALCOLICI IN GENERALE?

- ☐ Sempre
☐ Raramente
☐ Mai

2) NEL RACCOGLIERE I DATI ANAMNESTICI CHIEDI SE IL SOGGETTO ASSUME VINO?

- ☐ Sempre
☐ Raramente
☐ Mai

3) RITIENI UTILE INSERIRE QUESTO DATO ANAMNESTICO?

- ☐ Sì
☐ No

4) RITIENI CHE L'ASSUNZIONE DI UNA MODESTA QUANTITÀ DI VINO ROSSO SIA DA CONSIGLIARE AL PAZIENTE (QUANDO NON CONTROINDICATO)?

- ☐ Sì
☐ No
☐ Non so

5) RITIENI UTILE CONSIGLIARE AL PAZIENTE GIOVANE, ASINTOMATICO, SENZA PRECEDENTI CARDIOVASCOLARI E SENZA FATTORI DI RISCHIO DI ASSUMERE VINO ROSSO IN MODERATA QUANTITÀ (INVECE CHE BIRRA, PIÙ APPREZZATA DAI GIOVANI)?

- ☐ Sì
☐ No
☐ Non so

6) RITIENI OPPORTUNO, IN PREVENZIONE PRIMARIA O SECONDARIA, CONSIGLIARE AL SOGGETTO ASTEMIO UNA MODERATA ASSUNZIONE DI VINO ROSSO?

- ☐ Sì
☐ No
☐ Non so

7) RITIENI UTILE E FATTIBILE UNA RICERCA CONDOTTA DAL CARDIOLOGO AMBULATORIALE SUL TERRITORIO SULL'ASSUNZIONE DI ALCOL E DI VINO ROSSO IN PARTICOLARE?

- ☐ Sì
☐ No
☐ Non so

L'indagine comparirà sul sito ARCA (<http://www.arcanazionale.org>) e si potrà rispondere online. Si ringrazia anticipatamente chi vorrà collaborare a questa breve indagine.

Scompenso cardiaco cronico: la gestione dell'instabilizzazione clinica

D. Levantesi

U.O. Malattie Cardiovascolari, Ospedale F. Lotti, Pontedera (PI), Azienda U.S.L. 5 di Pisa, Zona Valdera

RIASSUNTO

I pazienti affetti da scompenso cardiaco vanno frequentemente incontro a fasi di instabilizzazione clinica. L'instabilità determina nella stragrande maggioranza dei casi il ricorso al ricovero ospedaliero. Le ospedalizzazioni nell'ambito dello scompenso cardiaco costituiscono la voce più rilevante della spesa sanitaria. La naturale evoluzione della patologia cardiaca alla base dello scompenso, nonostante i progressi nel trattamento, è la causa principale dell'instabilizzazione clinica. Il riacutizzarsi delle comorbidità spesso presenti, la comparsa di nuove comorbidità, l'aderenza non ottimale ai trattamenti consigliati possono contribuire al deterioramento delle condizioni clinico-emodinamiche, dando origine a una fase di instabilizzazione. Un approccio multidisciplinare ai pazienti affetti da scompenso cardiaco, in grado di garantire una continuità assistenziale attraverso figure professionali diverse e con il coinvolgimento del paziente stesso, dei familiari e/o di eventuali caregiver, appare utile nella stabilizzazione del paziente e quindi nella riduzione dei ricoveri e nel miglioramento della qualità di vita. Scopo di questo articolo è quello di analizzare i modelli gestionali proposti e come questi possano essere inseriti in contesti socio-sanitari differenti. Particolare enfasi verrà data al fatto che tutti questi modelli sono accomunati da una finalità educativa nei confronti dei pazienti, dei loro familiari e dei caregiver, allo scopo di istruirli a riconoscere precocemente i segni di instabilizzazione e di migliorare l'aderenza al trattamento.

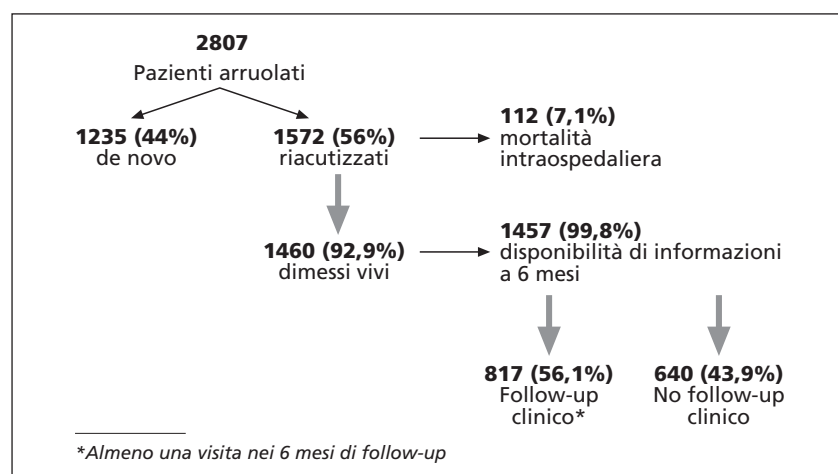
Lo scompenso cardiaco è una delle patologie croniche a più alto impatto sulla sopravvivenza e sulla qualità di vita dei pazienti e sull'assorbimento delle risorse. Il numero dei pazienti affetti è in progressivo aumento, principalmente a causa dell'aumento dell'età media della popolazione. La storia naturale dello scompenso cardiaco è caratterizzata da fasi di instabilizzazione clinica che determinano il ricorso al ricovero ospedaliero con conseguente rilevante e crescente onere economico a carico del Sistema Sanitario Nazionale. Le frequenti ospedalizzazioni, oltre a costituire la voce più rilevante della spesa sanitaria pesando per oltre due terzi della spesa globale per scompenso cardiaco (circa il 2% della spesa complessiva del Sistema Sanitario Nazionale), sono il fattore che maggiormente condiziona la qualità di vita dei pazienti.

La risposta globale del Sistema Sanitario Nazionale ai bisogni di questi pazienti non è al momento ottimale per le eterogeneità culturali, professionali e organizzative che si traducono in un'assistenza spesso discontinua e frammentaria. Dai dati del Registro IN-CHF su oltre 9000 pazienti affetti da scompenso cardiaco reclutati in 100 centri cardiologici italiani, oltre il 40% dei pazienti ha subito almeno un ricovero ospedaliero nell'anno precedente. L'aver subito un ricovero ospedaliero per riacutizzazione dello scompenso cardiaco è risultato all'analisi multivariata (Tabella 1) un forte fattore predittivo indipendente di nuova ospedalizzazione entro l'anno comportando un aumento dell'80% del rischio di riospedalizzazione. La stessa percentuale di riospedalizzazione (oltre il 40%) (Figura 1) emerge dall'analisi dei circa 1500 pazienti ricove-

Tabella 1. Analisi multivariata: predittori indipendenti di ospedalizzazione a 1 anno

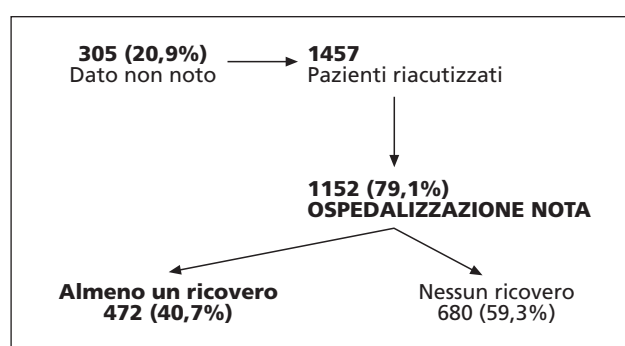
	OR	IC 95%	P
Ricovero per scompenso nell'anno precedente	1,777	1,585-1,992	<0,0001
Classe NYHA III-IV	1,641	1,464-1,841	<0,0001
Pressione sistolica	0,993	0,991-0,996	<0,0001
Frequenza cardiaca	1,007	1,003-1,010	0,0001
Eziologia ischemica	1,175	1,050-1,316	0,0051
Frazione di eiezione <30%	1,221	1,057-1,410	0,0065
Terzo tono	1,146	1,013-1,298	0,0309
Creatinina >2,5 mg/dl	1,494	1,027-2,172	0,0356

IC, intervallo di confidenza; OR, odds ratio.

**Figura 1.** Registro Scompenso Cardiaco Acuto.

rati per riacutizzazione dello scompenso cardiaco nell'anno 2004 nelle cardiologie italiane dotate di terapia intensiva partecipanti al Registro Scompenso Cardiaco Acuto. 472 pazienti (Figura 2) dei 1152 di cui sono disponibili dati hanno subito almeno un ulteriore ricovero ospedaliero nei 6 mesi successivi il ricovero di reclutamento (Tabella 2); di questi oltre il 20% ha subito nello stesso periodo due o più ricoveri. Oltre l'85% dei ricoveri è stato per causa cardiovascolare; di questi il 75% è stato determinato da nuova riacutizzazione dello scompenso cardiaco.

Il medico di Medicina Generale rappresenta il "case manager" della maggioranza dei pazienti con scompenso cardiaco, cui competono compiti di prevenzione, diagnosi, terapia, educazione e informazione del paziente e dei familiari, identificazione precoce di

**Figura 2.** Registro Scompenso Cardiaco Acuto: ospedalizzazioni a 6 mesi dalla dimissione.

forme familiari, gestione del follow-up e assistenza domiciliare. I suoi compiti sono differenti secondo la gravità dello scompenso e della stabilità della situa-

Tabella 2. Registro Scompenso Cardiaco Acuto: ospedalizzazioni dalla dimissione a 6 mesi

Pazienti con	Per ogni causa (n = 472) %	Per cause cardiovascolari (n = 405) %	Per scompenso (n = 304) %
1 ricovero	78,6	78,0	79,9
2 ricoveri	14,2	14,8	13,2
>2 ricoveri	7,2	7,2	6,9

zione clinica, e variano da una gestione sostanzialmente autonoma in casi stabili di lieve-media gravità al ruolo di supporto nei confronti dello specialista in casi gravi e instabili. Spesso, comunque, il medico di Medicina Generale deve decidere da solo se e quando ricorrere al ricovero ospedaliero del proprio assistito.

Nel definire il percorso diagnostico-terapeutico del paziente con scompenso cardiaco cronico il medico di Medicina Generale dovrebbe basarsi sulle raccomandazioni enunciate dalle linee guida recentemente pubblicate e il cui fondamento principale è rappresentato da quanto emerso dai grandi trial clinici randomizzati implementati negli ultimi due decenni sullo scompenso cardiaco cronico. I pazienti con scompenso cardiaco reclutati nei grandi trial clinici randomizzati non sono esattamente sovrapponibili ai pazienti con scompenso cardiaco del "mondo reale" cui i medici di Medicina Generale e gli specialisti cardiologi ambu-

latoriali e ospedalieri devono quotidianamente confrontarsi (Tabella 3). I pazienti del mondo reale sono più anziani e le comorbidità, in particolare l'insufficienza renale, costituiscono motivo di esclusione nelle sperimentazioni cliniche mentre sono ampiamente presenti nel mondo reale. Il sesso femminile è ugualmente rappresentato al maschile nel mondo reale, mentre nei trial clinici il rapporto fra i sessi è di 4:1 a favore del sesso maschile. L'aderenza al trattamento è scarsa fra i pazienti del mondo reale e il dosaggio dei farmaci raccomandati è generalmente inferiore. Infine i tassi di mortalità del mondo reale sono oltre il doppio di quelli delle sperimentazioni cliniche e ciò è espressione delle maggiori età e gravità e della più alta incidenza di comorbidità in questi pazienti.

I pazienti del Registro IN-CHF (Tabella 4) sono intermedi fra quelli dei grandi trial clinici randomizzati e quelli del mondo reale: in questi pazienti le comorbi-

Tabella 3. Differenze fra pazienti con scompenso arruolati nei trial e quelli del mondo reale

Variabile	Trial clinico randomizzato	Mondo reale
Età (anni)	57-64	70-75
Sesso (M/F)	4/1	1/1
Frazione di eiezione >40%	Criterio di esclusione	>40%
Fibrillazione atriale	20%	40%
Disfunzione renale	Criterio di esclusione	20-30%
Comorbidità	Criterio di esclusione	Frequenti
Dosaggi	A target	Bassi
Aderenza alla terapia	Elevata	Scarsa
Durata del trattamento	1-3 anni	Per sempre
Mortalità a 1 anno	9-12%	25-30%

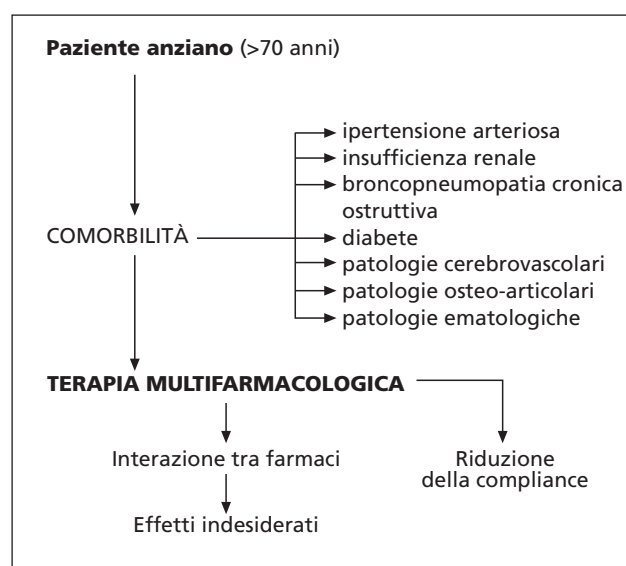
Tabella 4. Prevalenza di comorbidità nel registro IN-CHF

Età ≥70 anni	43,3%
Pressione sistolica <100 mmHg	8,3%
Insufficienza renale	8,2%
Anemia	15,5%
Broncopneumopatia cronica ostruttiva	13,2%
Diabete	18,9%
Fibrillazione atriale	20,0%

lità sono rappresentate, sebbene con incidenza inferiore. L'insufficienza renale e la broncopneumopatia cronica ostruttiva sono le comorbidità che rendono particolarmente fragili i pazienti con scompenso cardiaco in particolare se anziani. Queste due patologie limitano, fino a precluderlo del tutto, l'utilizzo di quei farmaci, ace-inibitori e β -bloccanti, fortemente raccomandati nella terapia dello scompenso cardiaco cronico.

Lo studio TEMISTOCLE (Tabella 5) ha evidenziato come la presenza di comorbidità condizioni negativamente la degenza ospedaliera dei pazienti sia in termini di durata e mortalità sia per quanto riguarda il percorso diagnostico.

Pazienti completamente trascurati nei grandi trial clinici randomizzati e che invece costituiscono una quota non irrilevante dei pazienti con scompenso cardiaco del mondo reale sono i cosiddetti "anziani fragili", in cui oltre alla presenza di comorbidità e di scarsa capacità funzionale (elevata classe NYHA, III-IV) coesistono deterioramento cognitivo e problematiche socio-ambientali, come scarse risorse familiari. I pazienti del mondo reale sono, quindi, anziani (Figura 3), con

**Figura 3.** Scompenso cardiaco cronico: scenario.

comorbidità e in terapia multifarmacologica (alla terapia dello scompenso si associano le terapie per le comorbidità). Ciò determina la propensione alla scarsa osservanza delle terapie, la maggiore incidenza di effetti collaterali e indesiderati, dovuti spesso all'interazione fra i vari farmaci, il sottoutilizzo o il non possibile utilizzo di farmaci altrimenti fortemente raccomandati dalle linee guida.

Nella gestione del singolo paziente del mondo reale il medico di Medicina Generale e gli specialisti (cardiologi, internisti), in ambito sia territoriale sia ospedaliero, si trovano costantemente di fronte al dilemma se far prevalere la razionalità, cioè l'aderenza alle linee guida, o la ragionevolezza, cioè il buon senso clinico. Un importante aspetto decisionale è stabilire, tra riduzione del rischio di morte e miglioramento della

Tabella 5. Studio TEMISTOCLE: influenza della presenza di comorbidità* in pazienti ospedalizzati per scompenso

	Presenza di comorbidità	Assenza di comorbidità	p
Durata degenza (giorni)	11,4 + 7,7	9,9 + 7,4	0,01
Procedure invasive (%)	3,4	7,3	0,0001
Procedure non invasive (%)	66,8	73,6	0,002
Mortalità intraospedaliera (%)	6,4	3,8	0,016

*Insufficienza renale, broncopneumopatia cronica ostruttiva, diabete, anemia, distiroidismo.

qualità di vita (contenimento della sintomatologia e della necessità di ospedalizzazione), quale sia l'obiettivo da privilegiare.

In pazienti con scompenso cardiaco severo (classe NYHA III-IV), persistentemente sintomatici nonostante ottimizzazione della terapia, di età avanzata e con comorbidità in grado di influenzare significativamente e negativamente la prognosi, spesso diventa prevalente l'obiettivo di alleviare i sintomi e di evitare l'ospedalizzazione ricorrente. In questi pazienti può divenire prevalente il ricorso a quei farmaci in grado di alleviare la sintomatologia, piuttosto che a quelli che nei grandi trial clinici randomizzati si sono dimostrati efficaci nel ridurre i tassi di mortalità e di morbidità. In questi pazienti, specie in quelli con scompenso cardiaco terminale, può essere utile il ricorso alle cure palliative come pure il supporto di figure professionali non mediche, in particolare lo psicologo, ma anche il personale sanitario di assistenza domiciliare e l'intervento di servizi di volontariato, in grado di assistere e fornire sostegno e conforto al paziente e ai familiari, nel tentativo di alleviare quella sensazione di abbandono che spesso, negli stadi terminali della malattia, più che il reale ulteriore aggravamento delle condizioni cliniche determina il ricorso a una nuova ospedalizzazione.

Un concetto che ha preso forza negli ultimi anni, e che è stato recentemente sistemizzato in un documento di consenso fra tutte le Società Scientifiche coinvolte nella cura del paziente con scompenso cardiaco, è che un approccio multidisciplinare alla patologia in grado di garantire una continuità assistenziale possa essere utile nella stabilizzazione del paziente e quindi nella riduzione dei ricoveri e nel miglioramento della qualità di vita. Il concetto di continuità assistenziale attraverso un approccio multidisciplinare, con il coinvolgimento di figure professionali diverse, appare come il principale punto di riferimento per la gestione sia intraospedaliera sia territoriale del paziente con scompenso cardiaco. Due sono i cardini ritenuti fondamentali per il corretto funzionamento dei modelli di gestione integrata dello scompenso cardiaco: la definizione e l'osservanza di precise modalità di comunicazione fra tutti gli attori coinvolti e la creazione di ambulatori

Tabella 6. Vantaggi e obiettivi dei modelli di gestione integrata dello scompenso cardiaco

• Miglioramento dello stato funzionale e della qualità di vita
• Educazione dei pazienti e dei familiari
• Adesione alle capacità di autogestione della terapia
• Individuazione precoce dei casi a rischio di instabilizzazione
• Controllo della progressione della malattia
• Riduzione dei ricoveri ospedalieri
• Riduzione della mortalità (dato non univoco)

dedicati dove la multidisciplinarietà dovrebbe raggiungere il più alto grado di espressione, in una visione olistica e non esclusivamente specialistica del paziente, e che dovrebbero costituire il punto centrale di ogni percorso diagnostico-terapeutico del paziente con scompenso cardiaco.

La Tabella 6 elenca i vantaggi e gli obiettivi che l'implementazione di modelli di continuità assistenziale dovrebbe apportare e perseguire nella cura del paziente affetto da scompenso cardiaco. Fra questi particolare enfasi deve essere posta all'educazione e informazione del paziente e dei familiari, al miglioramento dell'adesione alla terapia della capacità di autogestione della terapia, alla capacità di riconoscimento precoce dei sintomi e dei segni di instabilizzazione clinica. L'efficacia della continuità assistenziale multidisciplinare è stata valutata in diversi studi, condotti negli ultimi 10 anni, con risultati generalmente favorevoli, anche se non univoci, per tutte le strategie testate:

- a) assistenza multidisciplinare ospedaliera;
- b) follow-up specialistico a livello territoriale da parte di un team multidisciplinare;
- c) follow-up con contatti telefonici associati a intervento medico, se ritenuto necessario.

Si tratta, in genere, di studi di non grandi dimensioni e di durata variabile, tanto da essere sottoposti a metanalisi. Presi nel loro insieme, gli interventi multidisciplinari riducono in maniera significativa la mortalità e sia i ricoveri per ogni causa sia quelli per scompenso. Le strategie basate su contatti telefonici sono in grado di ridurre la frequenza delle ospedalizzazioni

Tabella 7. Cause di aggravamento dello scompenso cardiaco

Cause cardiache
• Fibrillazione atriale
• Aritmie ventricolari o sopraventricolari
• Bradiaritmie
• Ischemia miocardica (frequentemente asintomatica), incluso l'infarto miocardico
• Insorgenza o peggioramento di insufficienza mitralica o tricuspide
• Eccessiva riduzione del precarico (ad esempio dovuta a diuretici + ace-inibitori/nitrati)
• Non aderenza al regime terapeutico prescritto (sale, liquidi, farmaci)
Cause extracardiache
• Recenti variazioni del regime terapeutico farmacologico (antiaritmici diversi dall'amiodarone, β -bloccanti, FANS, steroidi, verapamil, diltiazem)
• Abuso di alcool
• Disfunzione renale (eccessivo uso di diuretici)
• Insufficienza epatica
• Insufficienza respiratoria
• Infezioni
• Febbre
• Embolia polmonare
• Ipertensione arteriosa non controllata
• Disfunzione tiroidea (tireotossicosi, da amiodarone)
• Anemia
• Elevazione della temperatura ambientale
• Shunt arterovenosi
• Gravidanza

per scompenso, ma non riducono né le ospedalizzazioni per tutte le cause né la mortalità, mentre l'assistenza da parte di team multidisciplinari in ambiente sia ospedaliero che territoriale ha effetto significativo anche sulla mortalità.

Lo studio DIAL, condotto in Argentina, merita una menzione particolare sia per il numero di pazienti arruolati (oltre 1500) sia per la durata del periodo di osservazione. Scopo dello studio è valutare l'effetto, in aggiunta alle terapie tradizionali, in termini di ridu-

zione dell'endpoint combinato di mortalità totale e ricoveri per scompenso, di un intervento educativo e di monitoraggio del paziente attraverso contatti telefonici effettuati da personale infermieristico. Questo, sulla base dei riscontri delle telefonate circa l'aderenza alla dieta e alla terapia, il monitoraggio dei sintomi, il controllo dei segni di ritenzione idrosalina e dell'attività fisica giornaliera, poteva modificare autonomamente la posologia dei diuretici o programmare un controllo clinico ambulatoriale supplementare entro breve tempo. Dopo un follow-up medio di 16 mesi (range 7-27 mesi), si è avuta una riduzione significativa (20%) dell'endpoint combinato (mortalità e ospedalizzazione per scompenso); tale risultato è imputabile principalmente alla riduzione dei ricoveri ospedalieri per scompenso (16,8 vs 22,3%, $p < 0,005$) dal momento che l'effetto sulla mortalità totale non era statisticamente significativo (15,3 vs 16,1%, $p = \text{NS}$).

Cause cardiache ed extracardiache (Tabella 7) contribuiscono all'instabilizzazione clinica dei pazienti con scompenso cardiaco. Fra le cause extracardiache la non aderenza ai regimi terapeutico e dietetico prescritti, le variazioni nel regime terapeutico come l'assunzione di antiflogistici non steroidei per patologie concomitanti, l'aggravamento della funzione renale anche in relazione a un eccessivo uso di diuretici, processi infettivi, l'anemizzazione, l'abuso di sostanza alcoliche possono determinare un aggravamento delle condizioni emodinamiche che nella maggior parte casi esita in un ricovero ospedaliero. Aritmie cardiache ed episodi di ischemia miocardica sono fra le più frequenti cause cardiache di instabilizzazione clinica.

Le indicazioni al ricovero ospedaliero dei pazienti con scompenso cardiaco sono elencate nella Tabella 8: fra gli eventi aritmici meritano una menzione particolare le scariche multiple del defibrillatore impiantabile, dato il numero in crescente aumento di pazienti con severa compromissione della funzione ventricolare sinistra, sia a eziologia ischemica che non, portatori di questo device. L'instabilizzazione di scompenso cardiaco cronico (Tabella 9) può costituire una situazione di emergenza e richiedere ricovero immediato, in genere nei reparti di terapia intensiva, come nei casi di franco edema polmonare acuto, in ogni caso

Tabella 8. Indicazioni al ricovero del paziente con scompenso cardiaco

1. Aritmie maggiori • Aritmie sintomatiche • Sincope o presincope • Arresto cardiaco • Multiple scariche di defibrillatore impiantabile
2. Ischemia miocardica acuta
3. Scompenso cardiaco de novo, con sintomi di nuova insorgenza a rapida comparsa
4. Instabilizzazione di scompenso cardiaco cronico • Ricovero immediato • Ricovero urgente • Ricovero con carattere di priorità

di distress respiratorio con severa e acuta desaturazione arteriosa in ossigeno, in presenza di tachibradiaritmie di nuova comparsa con severa compromissione emodinamica, nei casi di shock cardiogeno.

In altri casi il ricovero può avere carattere di urgenza (Figura 4), come in presenza di segni e/o sintomi di congestione e/o ipoperfusione o in caso di peggiora-

Tabella 9. Instabilizzazione di scompenso cardiaco cronico

1. Ricovero immediato • Edema polmonare acuto o distress respiratorio in posizione seduta • Desaturazione arteriosa in ossigeno <90%, in assenza di nota ipossiemia cronica • Frequenza cardiaca >120 b/min, con l'eccezione di fibrillazione atriale permanente • Aritmia (fibrillazione/flutter atriale) de novo con compromissione emodinamica • Shock cardiogeno
2. Ricovero urgente • Presenza di segni e/o sintomi di congestione venosa e/o ipoperfusione • Recente sviluppo di disfunzione epatica, distensione epatica severa, ascite sotto tensione, anasarca • Riscontro di importante ipo/iperpotassiemia • Peggioramento acuto di comorbidità (patologie polmonari, insufficienza renale)
3. Ricovero con carattere di priorità • Rapida riduzione della natriemia (<130 mEq/l) • Incremento della creatinemia (almeno 2 volte o in valore assoluto >2,5 mg/dl) • Persistenza di segni e/o sintomi di congestione a riposo nonostante ripetute visite di controllo e aggiustamento della terapia diuretica

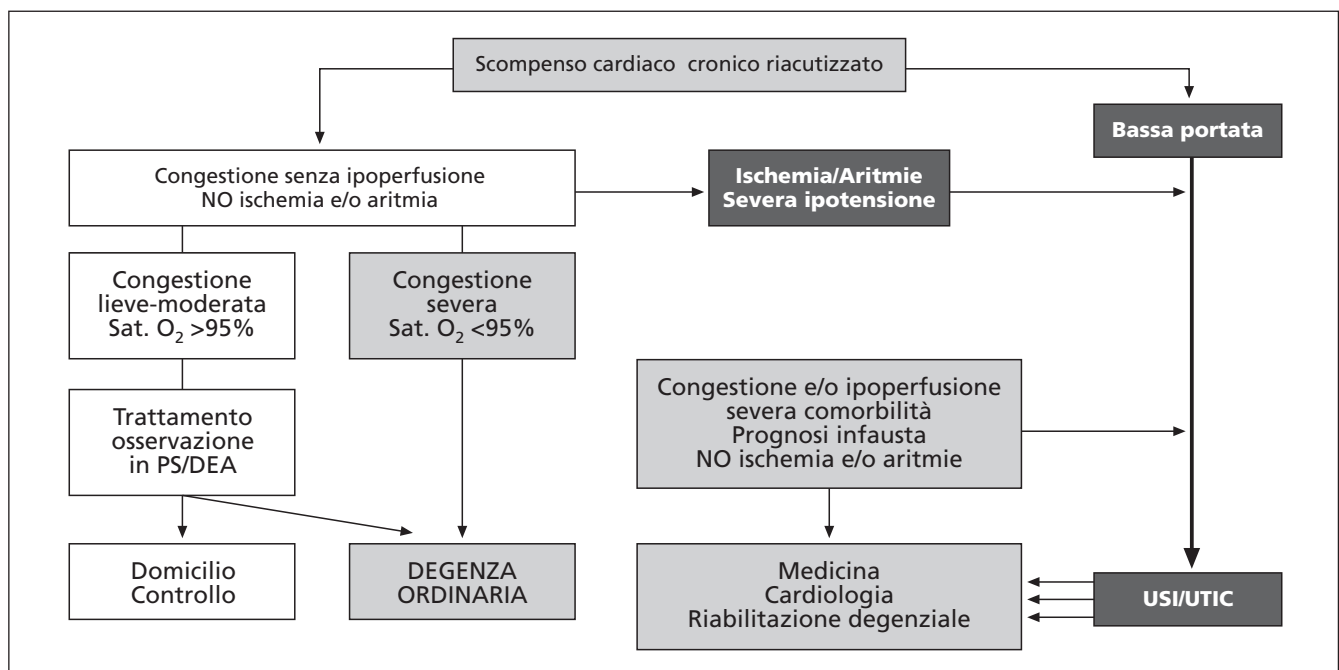


Figura 4. Percorso intraospedaliero del paziente con scompenso cardiaco cronico riacutizzato. In nero il percorso in caso di emergenza (ricovero immediato), in grigio il ricovero con carattere di urgenza, con colore di fondo ricovero con carattere di priorità o in caso di stabilizzazione e dimissione direttamente dal Pronto Soccorso/Dipartimento Emergenza/Accettazione.

mento acuto di comorbidità. In questi casi, dopo un iniziale inquadramento diagnostico-terapeutico presso il Pronto Soccorso/Dipartimento Emergenza-Urgenza, a seconda della severità del quadro clinico e/o della risposta al trattamento iniziale, il paziente può essere ricoverato nei reparti di terapia intensiva piuttosto che nei reparti di degenza ordinaria di Medicina Interna o di Cardiologia, come pure, quando presenti, nelle strutture degenziali di Riabilitazione Cardiologica. Nei casi meno gravi la stabilizzazione clinica può essere ottenuta direttamente dopo un periodo breve di osservazione e trattamento presso il Pronto Soccorso/Dipartimento Emergenza-Urgenza e il paziente può far ritorno al proprio domicilio. È importante che al momento della dimissione venga programmata (o venga consigliato di programmare) una visita di controllo entro breve tempo (non oltre 15 giorni) presso l'ambulatorio multidisciplinare dedicato allo scompenso cardiaco, se presente, o presso gli ambulatori specialistici di cardiologia (ospedalieri o territoriali) al fine di verificare la persistenza della condizione di stabilità clinica.

Possono verificarsi, infine, situazioni come la persistenza di segni e/o sintomi di congestione a riposo nonostante ripetute visite di controllo e aggiustamento della terapia diuretica, progressivo peggioramento della funzione renale, rapida riduzione della natriemia in cui il ricovero ospedaliero può essere programmato, sebbene con carattere di priorità, direttamente dal medico di Medicina Generale contattando direttamente i reparti di Cardiologia e/o di Medicina Interna ed evitando quindi il transito dei pazienti dal Pronto Soccorso, riducendo il congestionamento di tali strutture.

Uno degli aspetti cardine della continuità assistenziale è l'informazione ed educazione dei pazienti e dei familiari circa la gestione il più possibile autonoma dello scompenso cardiaco, attraverso il riconoscimento precoce dei sintomi e segni di instabilizzazione, l'aderenza alle prescrizioni terapeutiche, dietetiche e di stile vita, la misurazione di semplici parametri biologici (peso corporeo, diuresi, frequenza cardiaca, pressione arteriosa, glicemia nei pazienti diabetici) e funzionali (livello di attività fisica in assenza di sintomi).

Tabella 10. *Diario del paziente con scompenso cardiaco: informazioni da registrare*

• Parametri fisiologici automisurati
• Parametri fisiologici rilevati in occasione dei controlli clinici
• Regimi terapeutici con modalità e orario di assunzione dei farmaci
• Tempistica dei controlli ambulatoriali e specialistici
• Recapiti telefonici utili

Tale attività informativo-educativa deve avvenire a tutti i livelli della continuità assistenziale: domiciliare, ambulatoriale, degenziale. Mentre negli ultimi due livelli, ambulatoriale e degenziale, tale compito viene generalmente affidato a personale non medico (infermieri, fisioterapisti, nutrizionisti, psicologi opportunamente addestrati) il quale, attraverso un'attività d'équipe, utilizza incontri individuali e di gruppo con i pazienti, a livello domiciliare costituisce uno dei compiti istituzionali del medico di Medicina Generale che può avvalersi degli infermieri dell'assistenza domiciliare.

Ogni paziente dovrebbe essere istruito a compilare e ad aggiornare un diario (Tabella 10) contenente informazioni circa i parametri biologici e funzionali automisurati, le variazioni terapeutiche apportate, gli orari di assunzione dei farmaci, l'attività fisica svolta giornalmente, la tempistica dei controlli ambulatoriali e specialistici, i parametri bioumorali periodicamente valutati (in particolare quelli relativi alla funzione renale e all'equilibrio idro-elettrolitico); il diario dovrebbe contenere anche i recapiti telefonici utili (medico di famiglia, ambulatori specialistici, ospedale).

Un paziente con scompenso cardiaco si definisce stabile (Tabella 11) quando non presenta segni di congestione, quando il suo bilancio idrico, valutato attraverso le variazioni della terapia diuretica nella settimana, si presenta stabile, quando non presenta manifestazioni di ipotensione ortostatica con stabilità della pressione arteriosa sistemica, quando la sua frequenza cardiaca a riposo è compresa fra 50 e 100 b/min, quando, in caso di eziologia ischemica, non presenta angina pectoris o l'angina pectoris compare per sforzi

Tabella 11. Criteri di stabilità clinica nello scompenso cardiaco

Criteri clinici
• Bilancio idrico stabile, incremento della dose di diuretico ≤ 1 volta a settimana
• Assenza di segni di congestione (ortopnea, edema, ascite)
• Pressione arteriosa stabile con sistolica >80 mmHg (valori più elevati negli anziani)
• Assenza di segni riferibili a ipotensione posturale
• Frequenza cardiaca ≥ 50 o ≤ 100 b/min (in generale)
• Assenza di angina o angina stabile da sforzo
• Assenza di aritmie maggiori sintomatiche (scarica defibrillatore impiantabile < 1 /mese).
• Capacità funzionale invariata
Criteri di laboratorio
• Funzione renale stabile (creatinemia $< 2,5$ mg/dl)
• Natriemia stabile (> 130 mEq/l)
• Consumo massimo di ossigeno senza significative variazioni (< 2 ml/kg/min)

di livello stabile da tempo, non presenta aritmie maggiori sintomatiche, valutate nei pazienti portatori di defibrillatore impiantabile attraverso il numero delle scariche nel mese, e quando i livelli di attività fisica (capacità funzionale) sono stabili nel tempo. La stabilità può essere valutata anche attraverso parametri di laboratorio come la stabilità della funzione renale, della natriemia e dei livelli dei peptici natriuretici e l'assenza di variazioni significative del consumo di ossigeno al test cardiopolmonare.

Il sistema della continuità assistenziale deve essere periodicamente valutato in termine di efficienza ed effi-

cacia nella corretta gestione dei pazienti con scompenso cardiaco. In precedenza è stato evidenziato come le caratteristiche dei pazienti con insufficienza cardiaca del mondo reale siano tali da rendere non sempre completamente applicabili le raccomandazioni delle linee guida e come spesso la gestione debba essere affidata al buon senso clinico. È altresì evidente che l'aderenza da parte dei medici alle linee guida è un forte predittore di riduzione delle ospedalizzazioni per cause cardiovascolari.

È apparso logico, pertanto, l'aver inserito fra gli indicatori di qualità della continuità assistenziale i livelli di aderenza ai trattamenti raccomandati, valutati come percentuale di pazienti che ricevono tale classe di farmaci (ace-inibitori, β -bloccanti). L'importanza di una corretta informazione e di una costante educazione del paziente con scompenso cardiaco viene enfatizzata dal fatto che fra gli indicatori di qualità è stata inserita la percentuale di pazienti sottoposti a tale processo informativo-educativo (Tabella 12).

Il sistema della continuità assistenziale soffre di alcune criticità, in parte dovute ad alcuni comportamenti degli attori coinvolti in tale processo, spesso poco inclini alla collaborazione e alla comunicazione, in parte legate a inadempienze dei vari organismi del Sistema Sanitario Nazionale nel fornire quelle strutture assolutamente indispensabili perché il sistema sia efficiente ed efficace. In particolare:

- la realtà culturale e professionale dei medici di Medicina Generale è fortemente disomogenea;
- spesso al medico di Medicina Generale mancano il supporto e la disponibilità al consulto e alla discussione sui casi clinici più complessi da parte dello specialista;

Tabella 12. Indicatori di qualità

Indicatore	Obiettivo
Valutazione della funzione ventricolare	$\geq 75\%$
Uso degli inibitori dell'enzima di conversione o degli antagonisti recettoriali dell'angiotensina	$\geq 85\%$
Uso dei β -bloccanti (quando non controindicati)	$> 50\%$
Educazione dei pazienti	$\geq 90\%$
Valutazione multidimensionale di primo livello in pazienti anziani	$> 50\%$

- le Aziende Sanitarie che erogano risorse hanno sviluppato recentemente, ma solo in alcuni casi, specifici progetti di intervento per il governo delle patologie croniche;
- le strutture di supporto, sia a livello di territorio in generale sia di distretto in particolare, quali assistenza domiciliare integrata, strutture intermedie e riabilitative, assistenza sociale, sono assolutamente insufficienti e in molte realtà nazionali del tutto assenti;
- l'attuale sistema di distribuzione delle risorse privilegia il pagamento per prestazioni della fase acuta e non favorisce modalità assistenziali condivise come il consulto ambulatoriale e telematico, penalizzando la continuità che invece ha l'obiettivo di stabilizzare la fase cronica e prevenire gli eventi acuti.

La speranza è che fra il dire (i documenti di consenso, i proclami delle istituzioni) e il fare (i comportamenti dei vari attori, i mezzi e le strutture a loro disposizione) non sia presente quel mare in cui le aspettative dei pazienti con scompenso cardiaco corrono il rischio di affondare.

Relazione al IX Congresso Regionale A.R.C.A. Toscana "Attualità e Prospettive nella Cardiologia del Territorio", Pontremoli (Massa-Carrara), 10-11 novembre 2007.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Daniele Levantesi

U.O. Malattie Cardiovascolari

Ospedale F. Lotti, Azienda U.S.L. 5 di Pisa, Zona Valdera

Via Roma, 180

56025 Pontedera (PI)

E-mail: d.levantesi@aliceposta.it

Bibliografia

1. Consensus Conference. Il percorso assistenziale del paziente con scompenso cardiaco. G Ital Cardiol 2006;7(6):387-432
2. Fabbri G, Gorini M, Maggioni AP, Oliva F, a nome dell'Area Scompenso ANMCO. Scompenso cardiaco: l'importanza della continuità assistenziale. G Ital Cardiol 2007;8(6):353-358
3. Linee guida per la diagnosi ed il trattamento dello scompenso cardiaco cronico: riassunto esecutivo (revisione 2005). Task Force sulla Diagnosi e Trattamento dello Scompenso Cardiaco Cronico della Società Europea di Cardiologia. Ital Heart J Suppl 2005;6(11):735-764
4. Fabbri G, Gorini M, Maggioni AP, Oliva F, a nome dell'Area Scompenso ANMCO. Scompenso cardiaco: pazienti critici. G Ital Cardiol 2007;8(9):568-573
5. Sinagra G, Sabbadini G, Zecchin M, Di Lenarda A. La tripla/quadrupla terapia antineuroormonale nello scompenso cardiaco tra dubbi, evidenze scientifiche e buon senso clinico. G Ital Cardiol 2007;8(9):559-567
6. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure) - ACC: www.acc.org - AHA: www.americanheart.org
7. 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 the two worlds. The TEMISTOCLE study. Am Heart J 2003;146:E12
8. GESICA Investigators: Randomised trial of telephone intervention in chronic heart failure: DIAL trial. BMJ 2005;331:425

Prevalenza di disturbi psichiatrici in pazienti con angina pectoris e coronarie angiograficamente normali: aspetti clinico-prognostici

Prevalence of psychiatric disease in patients with angina pectoris and normal coronary arteries: clinical and prognostic aspects

E. Vizzardi, S. Nodari, D. Maffeo, A. Madureri, R. Raddino, M. Metra, L. Dei Cas

U.O di Cardiologia degli Spedali civili di Brescia, Università degli Studi di Brescia

Abstract

Razionale. La *sindrome X* comprende un gruppo eterogeneo di pazienti che si presentano con dolore toracico tipico, test da sforzo positivo, coronarie angiograficamente indenni e nessuna evidenza clinica o angiografica di spasmo. Numerosi ricercatori hanno dimostrato che i pazienti con angina e coronarie normali hanno più frequenti disturbi di personalità rispetto ai pazienti con sintomi anginosi e coronarosclosi. Scopo dello studio è di valutare la prevalenza di disturbi psichici in pazienti con *sindrome X* e correlare la presenza e l'entità di questi disturbi con le caratteristiche cliniche della sintomatologia anginosa. **Materiali e metodi.** Abbiamo studiato 17 pazienti consecutivi in cui è stata posta diagnosi di *sindrome X* e sottoposti a intervista clinica strutturata per lo spettro panico-agorafobico (SCI-PAS) e alla valutazione di un'eventuale presenza di disturbi di panico utilizzando i criteri del *Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali*, 4ª edizione (DSM-IV). In base a ciò, abbiamo suddiviso i pazienti in tre gruppi: 3 pazienti (17,7%) presentavano una diagnosi di disturbo di panico (gruppo 1), 10 pazienti (58,8%) presentavano uno spettro panico-agorafobico probabile o possibile (gruppo 2) e 4 pazienti (23,5%) non avevano disturbi psichici (gruppo 3). **Risultati.** Nel gruppo 1, con maggior prevalenza di disturbi psichiatrici, sono state osservate una più alta frequenza di episodi anginosi durante la vita quotidiana, una capacità fisica, valutata come durata del test da sforzo, significativamente ridotta e una minore prevalenza di segni obiettivi di ischemia miocardica al test da sforzo e all'elettrocardiogramma dinamico delle 24 ore secondo Holter. I pazienti sono stati seguiti in un follow-up di 1 anno e, sebbene sia stata osservata una tendenza alla riduzione delle ospedalizzazioni dopo l'esecuzione della coronarografia, questa non ha raggiunto una significatività statistica. **Conclusioni.** Tutti i dati riscontrati sembrerebbero a favore dell'ipotesi che fattori psicologici siano la principale causa dei sintomi anginosi in un sottogruppo di pazienti con *sindrome X*.

Parole chiave: Angina pectoris; *Sindrome X*; Disturbi psichiatrici

Objective. The *X syndrome* includes a large number of patients with typical thoracic pain, positive exercise electrocardiography, normal coronary arteries, no clinical or angiographical evidence of spasm, no systemic hypertension and normal left ventricular function. Many researchers showed that patients with angina pectoris and normal coronary arteries have more psychiatric features than patients with ischemic symptoms and coronarosclosis. The aim of our study is to evaluate the prevalence of psychiatric disorders in patients with *X syndrome* and to link the presence and the characteristics of the disease with the clinical features of angina pectoris. **Materials and methods.** We studied 17 patients with *X syndrome* who completed a structured clinical questionnaire about agoraphobic-panic disorders and were evaluated for the presence of panic disorders by using the criteria of the *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th Edition (DSM-IV). The patients were divided in 3 groups: 3 patients (17.7%) were positive for the diagnosis of panic disorder (first group), 10 patients (58.8%) could be affected by panic with agoraphobia (second group), and 4 patients had no psychiatric disorders (third group).

Results. In the first group (i.e., patients with a high incidence of psychiatric disorders) we observed a higher frequency of angina pectoris in their everyday life, a significantly reduced physical performance (by exercise electrocardiography evaluation), and a lower incidence of ischemical myocardial signs by either cycloergometric test or dynamic electrocardiography Holter test. Patients were followed-up for 1 year. After coronarography, a lower incidence of psychiatric disorders was found, with no statistical significance. **Conclusions.** The results support the hypothesis that psychological factors could be the main cause of angina pectoris in patients with *X syndrome*.

Key words: Angina pectoris; *X Syndrome*; Psychiatric disorders

INTRODUZIONE

Il 20% circa di tutti i pazienti sottoposti a coronarografia a scopo diagnostico per il sospetto di cardiopatia ischemica, acuta o cronica, risulta avere coronarie normali.¹ Originariamente descritta da Kemp nel 1973 e denominata *sindrome X*,² la sindrome dell'angina con coronarie normali comprende probabilmente un gruppo eterogeneo di pazienti che si presentano con dolore toracico tipico, test da sforzo positivo, coronarie angiograficamente indenni e nessuna evidenza clinica o angiografica di spasmo. Altre caratteristiche cliniche a sostegno della diagnosi sono l'assenza di ipertensione arteriosa sistemica, con o senza ipertrofia miocardica, e una funzione ventricolare sinistra normale a riposo.³⁻⁵

I meccanismi ipotizzati come responsabili della sindrome sono probabilmente vari e, in larga parte, rimangono a un livello puramente speculativo. Quattro sono le principali ipotesi elaborate finora. La prima sostiene che la malattia sia causata da un'ischemia miocardica e suggerisce che l'anomalia principale risieda nella microcircolazione coronarica che sarebbe funzionalmente o anatomicamente patologica.⁶⁻⁸ La seconda ipotesi suggerisce che i sintomi, talvolta così gravi da incidere sulla qualità di vita dei pazienti, siano il risultato di un'aumentata sensibilità agli stimoli dolorifici provenienti da una varietà di organi, tra cui anche il cuore.⁹ La terza ipotesi supporta l'idea che si tratti di un disordine metabolico che interferisce con l'utilizzazione dei substrati energetici da parte del muscolo cardiaco.¹⁰ Dati recenti, infine, sostengono una quarta ipotesi, secondo la quale esistono fattori psicologici che hanno un ruolo importante nella genesi dei sintomi anginosi.

Vi è probabilmente una parte di verità in ognuna di queste teorie e il loro ruolo potrebbe assumere una rilevanza diversa da paziente a paziente. Per quanto riguarda poi le divergenze tra gli studi fin qui condotti, le frequenti discrepanze tra i risultati ottenuti sembrano dipendere per lo più da fattori come il tipo di casistica selezionata, il tipo di metodiche impiegate e, non ultimo, la specifica impostazione culturale dei ricercatori.

Numerosi ricercatori hanno dimostrato che i pazienti con angina e coronarie normali hanno più frequenti disturbi psichiatrici (ansia, depressione, disturbi di panico) rispetto ai pazienti con sintomi anginosi e coronarosclosi. Elias et al.¹¹ hanno riscontrato livelli significativamente più alti di ansia o depressione nei pazienti con angina e coronarie indenni rispetto ai pazienti con sintomi anginosi e aterosclerosi coronarica. Risultati simili sono stati riportati da Bass e Wades¹² e da Costa et al.¹³ Tutti questi studi hanno prevalentemente descritto la sintomatologia riferita dai pazienti durante il ricovero per l'esame angiografico. Diversi autori hanno riscontrato importanti limitazioni della normale attività fisica quotidiana nei pazienti con angina e coronarie indenni e hanno inoltre suggerito l'esistenza di un rapporto tra le alterazioni psicopatologiche di questi pazienti e le loro continue limitazioni dovute alla persistenza del dolore toracico. Ockene et al.¹⁴ hanno studiato lo stato funzionale e la percezione di sé dei pazienti con dolore toracico e coronarie indenni, suggerendo di analizzare le loro caratteristiche psicosociali come possibile spiegazione delle limitazioni comportamentali. Wielgosz et al.¹⁵ hanno riscontrato che i livelli di ipocondria osservabili durante coronarografia erano significativamente associati a dolore toracico anche dopo un anno dall'esame. Lantinga et al.¹⁶ hanno studiato pazienti con angina e coronarie indenni durante cateterismo cardiaco e in un follow-up di almeno un anno, riscontrando una prevalenza significativamente più alta di disturbo depressivo maggiore e disturbi d'ansia rispetto ai pazienti con aterosclerosi coronarica. Queste differenze tra pazienti con coronarie indenni e pazienti con coronarosclosi si mantenevano per almeno un anno dopo il cateterismo cardiaco. Tali disturbi, pertanto, non sono fenomeni transitori associati allo stress che precede l'esame stesso. La conoscenza della buona prognosi della malattia non era associata a miglioramento dei sintomi o della qualità di vita nella maggior parte dei pazienti con angina e coronarie indenni. Questi dati indicano che tali pazienti continuano a comportarsi come coronaropatici e a essere trattati come tali, con farmaci coronaroattivi. Alcuni ricercatori¹⁷ hanno proposto trattamenti alternativi, come programmi com-

portamentali, biofeedback oppure farmaci ansiolitici o antidepressivi.¹⁸

Possiamo considerare, in conclusione, che i disturbi psichici dei pazienti con angina e coronarie indenni possano svolgere un ruolo fondamentale nella patogenesi di questa sindrome.

Lo scopo del presente studio è stato duplice:

1. Valutare la prevalenza di disturbi psichici in pazienti con sindrome X
2. Correlare la presenza e l'entità di questi disturbi con le caratteristiche cliniche della sintomatologia anginosa (numero di episodi, risultati degli esami strumentali).

MATERIALI E METODI

Abbiamo studiato 17 pazienti consecutivi (16 femmine e 1 maschio), di età media di $60,5 \pm 7,8$ anni, affetti da sindrome X, giunti alla nostra osservazione nel periodo febbraio-giugno 2006. Tutti i pazienti erano in terapia antianginosa, comprendente nitrati e antiaggreganti in tutti i casi, β -bloccanti in 10 pazienti, calcio antagonisti diidropiridinici in 4, benzotiazepinici in 1 e fenilalchilaminici in 3. Per quanto riguarda la terapia con psicofarmaci, 7 pazienti assumevano benzodiazepine (e uno di questi anche un antidepressivo della classe SSRI) (Tabella 1). Sono stati esclusi i pazienti con storia di ipertensione arteriosa, valvulopatie, cardiomiopatie, cardiopatie congenite o diabete mellito.

Tutti i pazienti erano sintomatici per dolore tipico anginoso, positivi al test da sforzo e con coronarie indenni all'esame angiografico. Il test da sforzo è stato eseguito al cicloergometro, con paziente in posizione seduta, utilizzando il protocollo standard secondo Bruce. Il test era considerato positivo in presenza di un sottoslivellamento del tratto ST ≥ 1 mm, orizzontale o discendente, misurato a 80 msec dopo il punto J, oppure per comparsa del tipico dolore anginoso. Tutti i pazienti, previo consenso informato, sono stati sottoposti a cateterismo cardiaco sinistro e a ventricolografia che ha evidenziato coronarie indenni e normale ventricolo sinistro. L'angiografia coronarica è stata

Tabella 1. Caratteristiche cliniche dei pazienti

Numero	17
Sesso (maschi/femmine)	1/16
Età (anni)	$60,5 \pm 7,8$
Terapia	Numero pazienti (% pazienti totali)
Nitrati	17 (100%)
Antiaggreganti	17 (100%)
β -bloccanti	10 (59%)
Calcio antagonisti	
Diidropiridinici	4 (23%)
Benzotiazepinici	1 (6%)
Fenilalchilaminici	3 (18%)
Benzodiazepine	7 (41%)
Antidepressivi (SSRI)	1 (6%)

rivista da due osservatori indipendenti per confermare che le coronarie fossero completamente normali. Abbiamo, inoltre, sottoposto i pazienti a elettrocardiogramma dinamico nelle 24 ore secondo Holter per la valutazione della frequenza cardiaca media e di eventuali sottoslivellamenti ST con significato ischemico (Tabella 2). Come strumento di valutazione dei fattori psicologici è stata scelta l'Intervista Clinica Strutturata per lo Spettro Panico-Agorafobico (SCI-PAS),¹⁹ in quanto consente non solo di formulare la diagnosi di disturbo di panico, ma anche di individuare segni, sintomi isolati o in cluster, pattern comportamentali (prodromici o conseguenti al disturbo di panico), tratti di personalità che definiscono lo spettro panico-agorafobico. Per la diagnosi dei disturbi di panico sono stati utilizzati i criteri del *Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali*, 4^a edizione (DSM-IV). In base ai risultati dell'intervista clinica strutturata abbiamo suddiviso i pazienti in tre gruppi: 3 pazienti (17,7%) presentavano una diagnosi di disturbo di panico (gruppo 1), 10 pazienti (58,8%) presentavano uno spettro panico-agorafobico probabile o possibile (gruppo 2) e 4 pazienti (23,5%) non avevano disturbi psichici (gruppo 3). Tutti i pazienti sono stati seguiti, tramite contatto telefonico, per un periodo di 12 mesi. Abbiamo valu-

Tabella 2. Risultati degli esami strumentali

Episodi di angina, numero/sett	3,8 ± 2,5
Durata test da sforzo, sec	372 ± 217
FC max al test da sforzo, bpm	141 ± 20
PAS max al test da sforzo, mmHg	179 ± 28
Sottoslivellamento tratto ST >1 mm al test da sforzo, numero (% pazienti)	12 (70%)
Angina durante sforzo, numero (% pazienti)	17 (100%)
FC media ECGd (battiti/min)	65,8 ± 8
Sottoslivellamento ST all'ECGd (numero/24 ore)	1,64 ± 5

FC, frequenza cardiaca; PAS, pressione arteriosa sistolica; ECGd, ECG dinamico.

tato, nei tre rispettivi gruppi, le caratteristiche clinico-diagnostiche e prognostiche (ospedalizzazioni ed eventi cardiovascolari maggiori) nel periodo della nostra osservazione.

Tutti i risultati, eccetto dove specificato, sono stati espressi come media ± deviazione standard. Il confronto statistico tra i gruppi è stato eseguito usando il test t di Student. Il livello di significatività statistica è stato definito con $p < 0,05$. Lo scopo dello studio era di valutare la prevalenza di disturbi psichici in pazienti con tale sindrome e correlare la presenza e l'entità di questi disturbi con le caratteristiche cliniche della sintomatologia anginosa (numero di episodi, risultati degli esami strumentali).

RISULTATI

In base all'intervista clinica strutturata abbiamo suddiviso i pazienti in tre gruppi: 3 pazienti (17,7%) presentavano una diagnosi di disturbo di panico (2 con agorafobia); 10 pazienti (58,8%) presentavano uno spettro panico-agorafobico probabile (3 o 4 domini codificati come presenti) o possibile (1 o 2 domini codificati come presenti) e 4 pazienti (23,5%) non avevano spettro panico-agorafobico (nessun dominio codificato come presente). Dei vari domini, il più rappresentato era il dominio sintomi di panico (52,9%), la sensibilità alla rassicurazione era presente nel 35,3% dei casi, la sensibilità alla separazione e l'agorafobia nel 23,5% dei casi, la sensibilità alle sostanze e l'aspettativa ansiosa nel 17,3% dei casi e la fobia delle malattie e l'ipocondria nel 5,9% dei casi. In nessun paziente era soddisfatto il dominio sensibilità allo stress. Particolarmente elevata è risultata dunque, nel nostro studio, la presenza certa, probabile o possibile dello spettro panico-agorafobico (76,5%). Nei tre gruppi così suddivisi abbiamo studiato rispettivamente la frequenza degli episodi anginosi, la risposta al test da sforzo e i dati derivanti dall'elettrocardiogramma dinamico secondo Holter (Tabella 3). In particolare, abbiamo analizzato la durata dell'esercizio, la pressione arteriosa massima raggiunta e la percentuale di pazienti con sottoslivellamento del tratto ST-T >1 mm all'ECG durante il test da sforzo. Abbiamo inoltre sottoposto i pazienti all'ECG

Tabella 3. Variabili cliniche e strumentali nei pazienti suddivisi in base ai risultati della valutazione psichiatrica

	Pazienti			Significatività		
	Gruppo 1	Gruppo 2	Gruppo 3	G1 vs G2	G1 vs G3	G2 vs G3
Episodi angina/sett	6,6 ± 0,57	3,8 ± 2,4	3,25 ± 2,1	0,006	0,042	n.s.
Test da sforzo						
Durata max (sec)	160 ± 92	378 ± 226	517 ± 141	0,03	0,01	n.s.
FC max, battiti/min	122 ± 28	145 ± 19	144 ± 13	n.s.	n.s.	n.s.
PAS max, mmHg	170 ± 50	180 ± 23	182 ± 28,7	n.s.	n.s.	n.s.
Sott. ST, n (%)	33	70	100	<0,05	<0,05	n.s.
ECG dinamico						
FC media, battiti/min	76 ± 8,2	65,1 ± 7,6	60 ± 3,3	0,05	0,01	n.s.
Sott. ST, n/24 ore	0,3	2,4	5,7	n.s.	0,04	n.s.

FC, frequenza cardiaca; PAS, pressione arteriosa sistolica; Sott., sottoslivellamento.

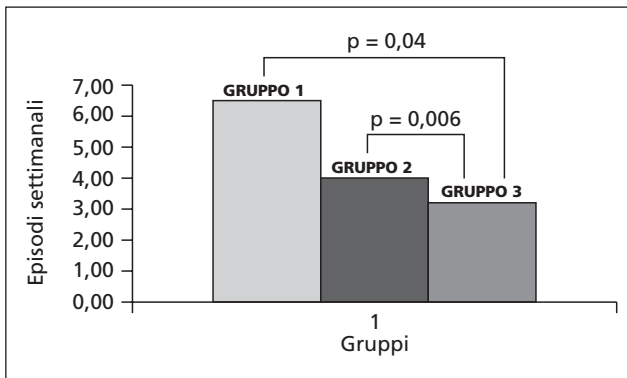


Figura 1. Frequenza di episodi di angina.

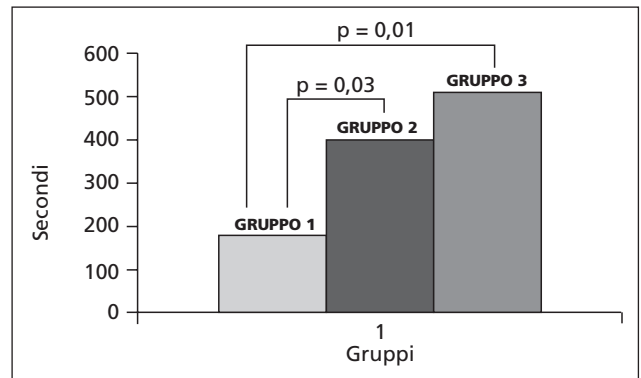


Figura 2. Durata del test da sforzo.

dinamico nelle 24 ore per valutare la frequenza cardiaca media e il numero di episodi di sottoslivellamento del tratto ST-T; tali episodi sono indistinguibili rispetto a quelli osservabili nei pazienti con cardiopatia ischemica e possono essere sia silenti sia associati ad angina.

Nel gruppo 1, che rappresenta la quota di pazienti con disturbi di panico, in cui cioè vi è la maggiore incidenza di disturbi psichici, si è osservata una più alta frequenza di episodi anginosi durante la vita quotidiana; questo risultato è statisticamente significativo se paragonato al gruppo 3 (pazienti che non presentano disturbi di panico) e al Gruppo 2 (popolazione in cui il disturbo di panico è probabile o possibile) (Figura 1). Nel gruppo 1, inoltre, è stata osservata una capacità fisica, valutata come durata del test da sforzo, significativamente ridotta rispetto al gruppo 3 (Figura 2). Se, da un lato, i pazienti con una più alta prevalenza di disturbi psichici hanno presentato una maggiore incidenza di episodi anginosi e una maggior limitazione funzionale, essi, tuttavia, hanno mostrato una minore prevalenza di segni obiettivi di ischemia miocardica (sottoslivellamento ST) al test da sforzo e all'elettrocardiogramma dinamico. Infatti, nel gruppo 1 solo il 33% dei pazienti presentava modificazioni ischemiche dell'elettrocardiogramma rispetto al 100% dei pazienti del gruppo 3 (Figura 3). Tutti i pazienti del gruppo 1 hanno invece lamentato angina durante il test da sforzo. All'elettrocardiogramma dinamico abbiamo riscontrato una frequenza cardiaca media significativamente più alta nel gruppo 1 che negli altri gruppi (Figura 4). Questo potrebbe essere dovuto a

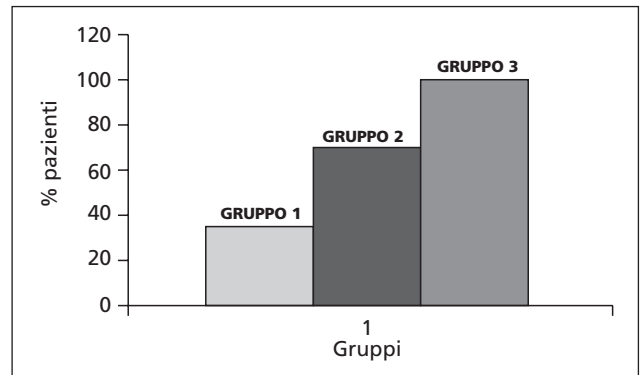


Figura 3. Paziente con ECG da sforzo positivo.

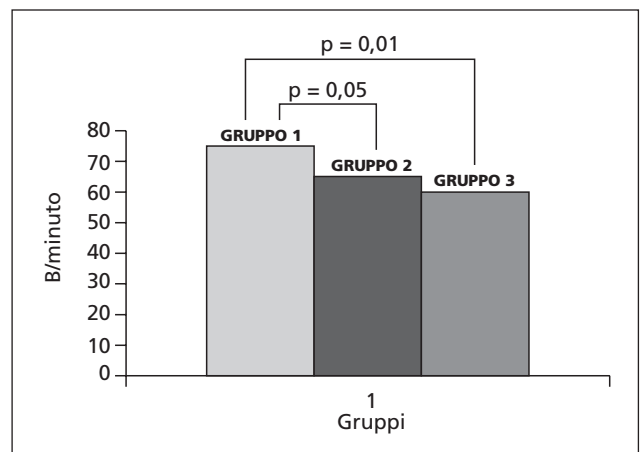


Figura 4. Frequenza cardiaca media all'ECG dinamico.

una maggiore attività del sistema nervoso simpatico riscontrata anche in altri gruppi di pazienti con sindrome X.¹ All'esame Holter è stato inoltre osservato

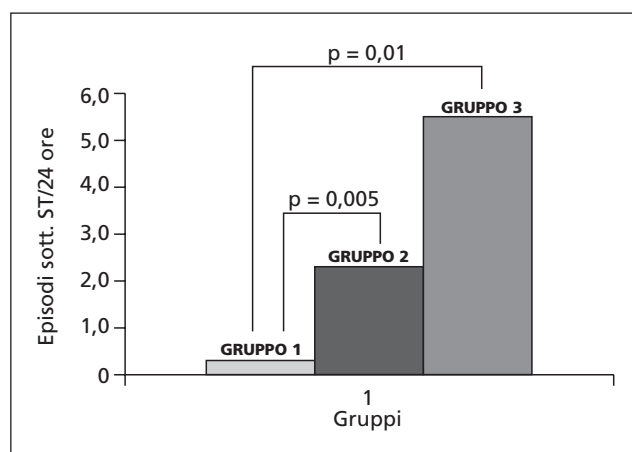


Figura 5. Episodi ischemici all'ECG dinamico.

un minor numero di sottoslivellamenti del tratto ST-T nel gruppo 1 rispetto al gruppo 3 (Figura 5). In accordo con la minor percentuale di alterazioni ecocardiogramma di tipo ischemico al test da sforzo da noi riscontrata, ciò conferma la minore prevalenza di segni ischemici strumentali nei pazienti con più alta incidenza di disturbi psichici.

Nel nostro studio, i pazienti sono stati seguiti per un periodo di 12 mesi tramite contatto telefonico. Abbiamo considerato i giorni di ospedalizzazione nei 12 mesi successivi al ricovero paragonati all'anno precedente. Sebbene sia stata osservata una tendenza alla riduzione delle ospedalizzazioni dopo l'esecuzione della coronarografia, questa non ha raggiunto la significatività statistica.

Infatti, il numero di giorni di ospedalizzazione per paziente è stato di $5,6 \pm 12,5$ nell'anno precedente l'esecuzione della coronarografia e di $3,2 \pm 10,8$ nell'anno successivo (n.s.). Nonostante, quindi, l'assenza di coronarosclerosi all'esame angiografico da noi eseguito e la rassicurazione circa la buona prognosi della malattia, non sono stati osservati miglioramento della qualità di vita e, di conseguenza, riduzione dei giorni di ospedalizzazione nella maggior parte dei pazienti da noi studiati.

A conferma della benignità della sindrome anginosa con coronarie indenni, non è stato riscontrato, durante il periodo di osservazione, alcun evento cardiovascolare maggiore.

DISCUSSIONE

Il 20% circa dei pazienti sottoposti a coronarografia per il sospetto di cardiopatia ischemica risulta avere coronarie normali.¹ Descritta per la prima volta più di 20 anni fa e denominata *sindrome X*,² questo quadro clinico comprende un gruppo eterogeneo di pazienti che si presentano con dolore toracico tipico, test da sforzo positivo e coronarie angiograficamente normali. Nonostante la buona prognosi e la rassicurazione circa la benignità della malattia, la maggior parte dei pazienti continua a lamentare dolore toracico, che può essere causa di numerose visite mediche, ricoveri presso unità di cura coronarica ed eventualmente ripetizioni del cateterismo cardiaco.²⁰ Quindi, pur configurandosi come una condizione clinica apparentemente benigna, questa sindrome può avere effetti sfavorevoli non solo sulla qualità di vita e sul rendimento dell'attività lavorativa, ma anche sulle risorse della sanità pubblica, con le relative spese dovute all'elevata incidenza di visite mediche ed, entro certi limiti, di ricoveri ospedalieri. Sarebbe quindi auspicabile un migliore inquadramento fisiopatologico e clinico di questi pazienti, così da poter individualizzare la terapia e migliorare il decorso. Sono state proposte numerose ipotesi per spiegare il dolore toracico in questi pazienti; tra le più studiate ricordiamo quella dell'*angina microvascolare*, secondo la quale la malattia sarebbe causata da un'ischemia miocardica e l'anomalia principale risiederebbe nel microcircolo coronarico, funzionalmente o anatomicamente patologico.^{6,8} Un'altra ipotesi supporta l'idea che si tratti di un disordine metabolico che interferisce con l'utilizzazione dei substrati energetici da parte del muscolo cardiaco.¹¹ Più recentemente, numerosi ricercatori hanno descritto, nei pazienti con dolore toracico e coronarie angiograficamente indenni, un'aumentata sensibilità agli stimoli dolorifici provenienti da una varietà di organi, tra cui anche il cuore.⁹ È stata inoltre proposta una quarta ipotesi, in base alla quale esistono fattori psicologici che potrebbero avere un ruolo importante nella genesi dei sintomi anginosi.²¹ In accordo con questa ipotesi, è stato recentemente valutato l'effetto di alcuni antidepressivi tricyclici, come l'imipramina, sui sintomi dei

pazienti con sindrome X. Questi studi, sia pure poco numerosi, hanno evidenziato un effetto benefico del farmaco sulla qualità della vita dei pazienti con dolore toracico e coronarie angiograficamente normali.²² I risultati, tuttavia, non chiariscono il meccanismo patogenetico della sindrome X, che rimane, benché da anni riconosciuta e studiata, ancora controversa. Si tratta, peraltro, di un quadro clinico relativamente frequente, contrariamente a quanto si credeva in passato. Nel nostro studio, abbiamo approfondito l'ipotesi a nostro parere più suggestiva, ossia quella del ruolo dei fattori psichiatrici. I nostri risultati indicano un'elevata prevalenza dello spettro panico. Questo dato non sorprende, benché ottenuto da un campione ristretto, vista la condivisione di alcuni sintomi, tra cui il disturbo di panico, e le patologie cardiovascolari.²³ Particolarmente elevata nel nostro campione è risultata la presenza certa, probabile o possibile, dello spettro panico-agorafobico (76,5%). Ciò confermerebbe il ruolo nella sindrome X non solo del disturbo di panico, ma soprattutto di condizioni subsindromiche che vengono normalmente sottostimate e che sfuggono agli attuali sistemi classificativi dei disturbi mentali. Nel nostro studio abbiamo quindi correlato la presenza e l'entità di questi disturbi psichici con le caratteristiche cliniche della sintomatologia anginosa (numero degli episodi e risultati degli esami strumentali). I nostri risultati indicano che nel gruppo di pazienti in cui l'incidenza di disturbi psichiatrici è maggiore vi è una più alta frequenza di episodi anginosi durante la vita quotidiana. In tale gruppo, inoltre, è stata osservata una capacità fisica, valutata come durata del test da sforzo, significativamente ridotta rispetto ai pazienti in cui non sono stati diagnosticati disturbi di panico. Se, da un lato, i pazienti con disturbi psichici presentano una più elevata frequenza di episodi anginosi e una maggiore limitazione funzionale, essi, tuttavia, presentano una minore prevalenza di segni obiettivi di ischemia miocardica (sottoslivellamento ST al test da sforzo e all'ECG dinamico). All'elettrocardiogramma dinamico abbiamo inoltre riscontrato una frequenza cardiaca media significativamente più alta nel gruppo dei pazienti con maggiore incidenza di disturbi psichici rispetto agli altri. Questo potrebbe essere dovuto a un'iperattività del

sistema nervoso simpatico, che potrebbe essere a sua volta causata da uno stato ansioso o dalla tendenza all'iperreattività alle situazioni stressanti. Tuttavia, la maggiore frequenza cardiaca durante la vita quotidiana, aumentando il consumo miocardico di ossigeno, avrebbe dovuto comportare una maggiore incidenza di eventi ischemici, anziché il contrario. La bassa prevalenza di episodi ischemici agli esami strumentali nei pazienti del gruppo 1 indica che essi rappresentano un gruppo a parte, in cui la sintomatologia lamentata è pressoché esclusivamente su base psichiatrica. La loro identificazione, attraverso un'adeguata intervista clinica strutturata, può permettere una migliore caratterizzazione dei meccanismi patogenetici e quindi della terapia della sindrome X.

I pazienti con sindrome X e una più alta incidenza di disturbi psichiatrici presentano una maggiore frequenza di episodi anginosi nella vita quotidiana e una ridotta capacità fisica con, tuttavia, una minore prevalenza di segni ischemici al test da sforzo e all'elettrocardiogramma dinamico. Questi dati sono a favore dell'ipotesi che fattori psichiatrici siano la principale causa dei sintomi anginosi in un sottogruppo di pazienti con sindrome X.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Enrico Vizzardi
Via Spedali Civili, 1
25124, Brescia
Tel.: 0303995659
Fax: 0303995659
E-mail: enrico.vizzardi@tin.it

Bibliografia

1. Chierchia SL, Fragasso G. Angina with normal coronary arteries: Diagnosis, pathophysiology and treatment. *Eur Heart J* 1996;17:14G-19G
2. Kemp HG. Left ventricular function in patient with anginal syndrome and normal coronary arteriograms. *Am J Cardiol* 1973;32:375-376
3. Dwyer EM, Wiener L, Cox JW. Angina pectoris in patients with normal and abnormal coronary arteriograms: Hemodynamic and clinical aspects. *Am J Cardiol* 1969;23:639-646
4. Arbogast R, Bourassa MG. Myocardial function during atrial pacing in patients with angina pectoris and normal coronary arteriograms: Comparison with patients having significant coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1973;32:257-263

5. Nihoyannopoulos P, Kaski JC, Crake T, Maseri A. Absence of myocardial dysfunction during stress in patients with syndrome X. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:1463-1470
6. Cannon RO 3rd, Watson RM, Rosing DR, Epstein SE. Angina caused by reduced vasodilator reserve of the small coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 1983;1:1359-1373
7. Legrand V, Hodgson JM, Bates ER, et al. Abnormal coronary flow reserve and abnormal radionuclide exercise test results in patients with normal coronary angiograms. *J Am Coll Cardiol* 1985;6:1245-1253
8. Cannon RO 3rd, Epstein SE. "Microvascular angina" as a cause of chest pain with angiographically normal coronary arteries. *Am J Cardiol* 1988;61:1338-1343
9. Camici PG, Marraccini P, Lorenzoni R, et al. Coronary hemodynamics and myocardial metabolism in patients with syndrome X: Response to pacing stress. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:1461-1470
10. Shapiro LM, Crake T, Poole-Wilson P A. Is altered cardiac sensation responsible for chest pain in patients with normal coronary arteries? Clinical observation during cardiac catheterization. *Br Med J* 1988;296:170-171
11. Elias MF, Robbins MA, Blow FC, et al. A behavioral study of middle-aged chest pain patients: Physical symptom reporting, anxiety and depression. *Exp Aging Res* 1982;8:45-51
12. Bass C, Wade C. Chest pain with normal coronary arteries: A comparative study of psychiatric and social morbidity. *Psychol Med* 1984;14:51-56
13. Costa PT Jr, Zonderman AB, Engel BT, et al. The relation of chest pain symptoms to angiographic findings of coronary artery stenosis and neuroticism. *Psychosom Med* 1985;47:285-293
14. Ockene IS, Shay MJ, Alpert JS, et al. Unexplained chest pain in patients with normal coronary arteriograms. *N Engl J Med* 1980;303:1249-1252
15. Wielgosz AT, Fletcher RH, McCants CB, et al. Unimproved chest pain in patients with minimal or no coronary disease: A behavioral phenomenon. *Am Heart J* 1984;108:67-72
16. Lantinga LJ, Sprafkin RP, McCroskey JH, et al. One-year psychosocial follow-up of patients with chest pain and angiographically normal coronary arteries. *Am J Cardiol* 1988;62:209-213
17. Schwartz DP, Large JS, DeGood DE, et al. A chronic emergency room visitor with chest pain: Successful treatment by stress management training and biofeedback. *Pain* 1984;18:315-319
18. Cannon RO 3rd, Quyyumi AA, Mincemoyer R, et al. Imipramine in patients with chest pain despite normal coronary angiograms. *N Engl J Med* 1994;330:1411-1417
19. Cassano GB, Michelini S, Shear MK, et al. The panic-agoraphobic spectrum: A descriptive approach to the assessment and treatment of subtle symptoms. *Am J Psychiatry* 1997;154:27-38
20. Day LJ, Sowton E. Clinical features and follow-up of patients with angina and normal coronary arteries. *Lancet* 1976;2:334-337
21. Katon W, Hall ML, Russo J, et al. Chest pain: Relationship of psychiatric illness to coronary arteriographic results. *Am J Med* 1988;84:1-9
22. Egbunike IG, Chaffee BJ. Antidepressant in the management of chronic pain syndromes. *Pharmacotherapy* 1990;10:262-270

Arresto sinusale durante il sonno. Quale causa? Quale terapia?

M.G. Pinzagli, P. Bottini*

Cardiologia, ASL 4 Terni

*Ambulatorio per la diagnosi e cura dei disturbi respiratori nel sonno, ASL 1 Regione Umbria

Abstract

In questo articolo descriviamo il caso clinico di un paziente di 66 anni diabetico, iperteso, dislipidemico e obeso, affetto da sindrome delle apnee ostruttive, di grado severo. La presenza della sindrome sospettata all'anamnesi e valutata con questionari standard (Epworth Sleepiness Scale), viene confermata dall'esame polisonnografico. Nel caso in oggetto, durante l'apnea si manifestano aritmie ipocinetiche (due arresti sinusali) della durata superiore ai 5 secondi. La terapia con CPAP, normalizzando il disordine respiratorio, influisce positivamente sui parametri cardiovascolari e risulta un efficace mezzo di controllo delle bradiaritmie.

Parole chiave: Apnea, Bradiaritmia, CPAP

We describe, an obese 66 years old man suffering from hypertension, T2 DM and dyslipidemia. Overnight polysomnography showed a severe obstructive sleep apnea. Moreover two episodes of sinus arrest lasting more than five seconds, were found. C-PAP therapy lead to the disappearance of both OSA and cardiac arrhythmia.

Key words: Apnea, Bradyarrhythmia, CPAP

Il sig. C.S., nato nel 1961, si è rivolto all'ambulatorio per la diagnosi e la cura dei disturbi respiratori nel sonno dell'ASL 1 dell'Umbria, per una sintomatologia caratterizzata da russamento abituale e persistente (tutte le notti da oltre sei mesi), pause respiratorie e sonno molto agitato riferiti dalla moglie. Il sig. C.S. ha riferito anche sensazione di sonno non riposante, stanchezza e sonnolenza durante il giorno, secchezza delle fauci al risveglio e necessità di alzarsi abitualmente due-tre volte a notte per urinare. Ha negato risvegli improvvisi con sensazione di asfissia (choking) e cefalea mattutina.

All'anamnesi personale fisiologica il sig. C.S., di professione operaio escavatorista, è risultato fumatore di 20 sig./die da 14 anni e bevitore di circa mezzo litro di vino al giorno. L'anamnesi familiare non ha evidenziato patologie cardio- e/o cerebrovascolari. L'anamnesi patologica remota ha fatto rilevare discectomia C5-C6, C6-C7 eseguita sette anni prima; diabete mellito di tipo 2 da tre anni, in trattamento con met-

formina 1700 mg/die; ipertensione arteriosa sistemica da tre anni, in trattamento plurifarmacologico (ramipril 5 mg; amlodipina 10 mg; idroclorotiazide + amiloride 3/week) e iperlipemia di tipo IV (trigliceridemia 474 mg/dl) non trattata farmacologicamente.

L'esame obiettivo ha mostrato obesità di grado lieve (peso 106 kg; altezza 178 cm; BMI 33,3 kg/m²) e circonferenza del collo di 51 cm. Non sono stati rilevati segni e sintomi di scompenso cardiaco, né anomalie e/o dimorfismi cranio-facciali e orofaringei.

La valutazione della sonnolenza diurna soggettiva, attraverso un questionario ad hoc (Epworth Sleepiness Scale) è risultata patologica (14/24; V.N. <11/24). Il tracciato ECG grafico basale è risultato nei limiti della norma (ritmo sinusale, FC 78 bpm, asse QRS 30°). La spirometria ha fatto rilevare ostruzione delle piccole vie aeree (FEF 75 38% dei valori normali di riferimento).

Presentando tre sintomi (russamento, pause nel sonno riferite, sonnolenza diurna soggettiva) e due segni (BMI >29 kg/m², circonferenza del collo >43) previsti

dalle linee guida AIMS-AIPO (Associazione Italiana di Medicina del Sonno-Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri) quali criteri per stabilire la necessità di sottoporre un individuo a monitoraggio cardiorespiratorio durante il sonno, il sig. C.S. è stato sottoposto a tale studio mediante polisonnografo Embletta (Flaga, Reykjavik, Islanda), con registrazione dei seguenti parametri: il flusso aereo oro-nasale mediante termistor e cannula rispettivamente, i movimenti toraco-addominali, la saturazione di ossiemoglobina tramite sensore dal dito, il russamento, la posizione di decubito e il tracciato ECGrafico in monoderiva-

zione (D2). La registrazione è stata condotta dalle ore 23:00 alle ore 6:00. Il risultato è indicato nella Tabella 1 e mostra una sindrome dell'apnea ostruttiva nel sonno (OSAS) di grado severo. Inoltre, dal tracciato ECGrafico in monoderivazione (D2) oltre a braditachicardie associate agli eventi e a numerosi battiti prematuri ventricolari, sono emersi in due occasioni arresti sinusali, il più lungo dei quali della durata di 5,4 secondi (Figure 1 e 2).

Al sig. C.S. è stata pertanto prescritta terapia ventilatoria non invasiva durante il sonno con CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) alla pressione

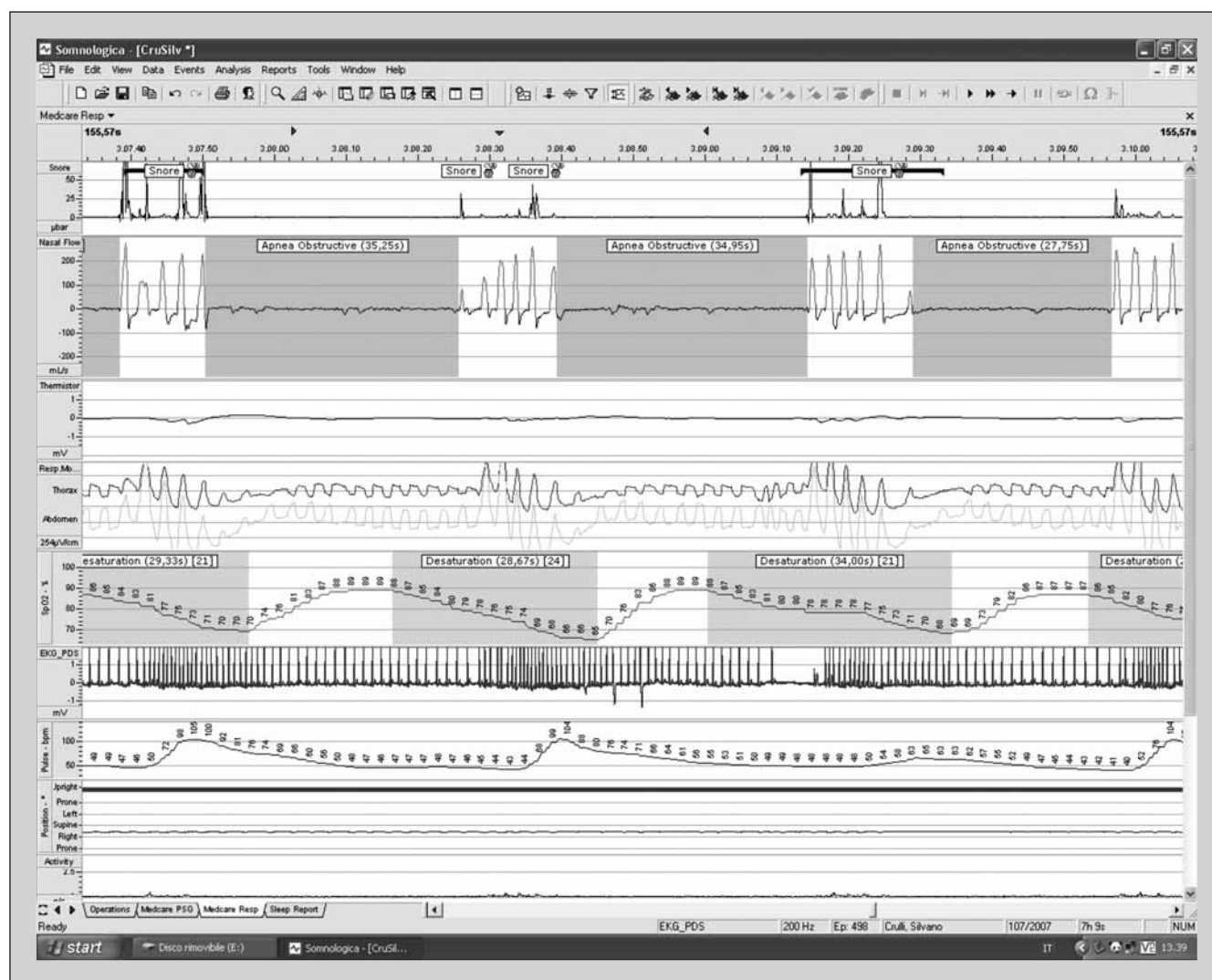


Figura 1. Polisonnografia diagnostica: russamento, flusso oronasale, movimenti toraco-addominali, desaturazioni, sensori di decubito, ECG nella derivazione D2.

Tabella 1. Parametri basali alla polisonnografia

Eventi totali (n)	409
Apnee ostruttive (n)	253
Apnee miste (n)	0
Ipopnee (n)	156
Apnee centrali (n)	0
Apnee-ipopnee/h (AHI)	81,1
Apnee/h (AI)	50,1
Desat. HbO ₂ /h (ODI)	92,9
Media desat. minime (MLO ₂ Sat) (%)	72
% tempo di sonno con HbO ₂ Sat <90%	40,7
% tempo di sonno con HbO ₂ Sat <80%	8,8

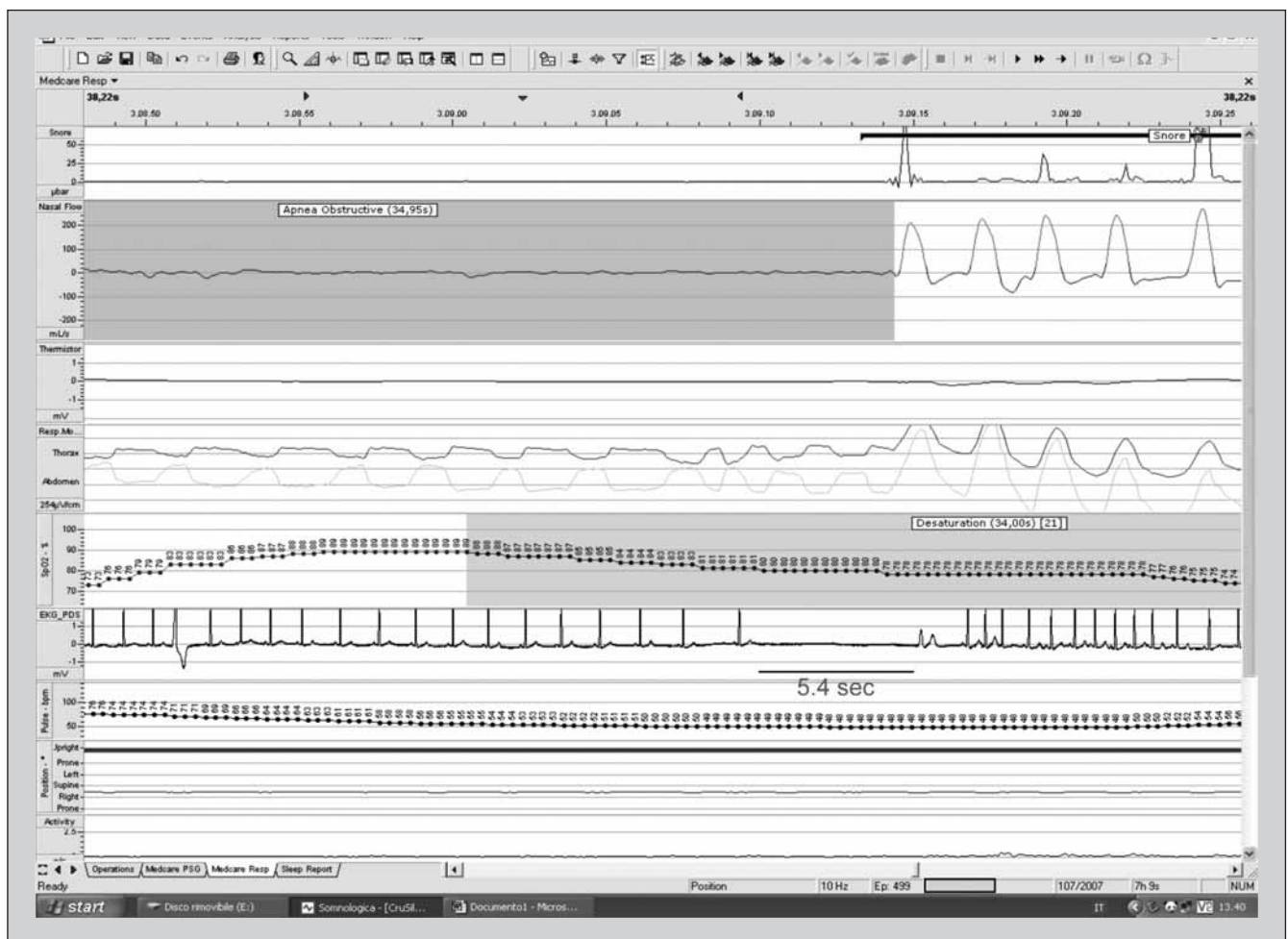


Figura 2. Polisonnografia (particolare): apnea ostruttiva e arresto sinusale della durata di 5,4 sec.

Tabella 2. Risultati dello studio di titolazione

Eventi totali (n)	409
Eventi totali (n)	4
Apnee ostruttive (n)	0
Apnee miste (n)	0
Ipopnee (n)	4
Apnee centrali (n)	0
Apnee-ipopnee/h (AHI)	0,5
Apnee/h (AI)	0
Desat. HbO ₂ /h (ODI)	0,8
Media desat. minime (MLO ₂ Sat) (%)	90
% tempo di sonno con HbO ₂ Sat <90%	0

adattatoria di 8 cm H₂O, consigliando anche di seguire terapia medica comportamentale (dieta e attività fisica) e di effettuare visite specialistiche cardiologica e otoiatrica completata da rinoscopia. Il risultato dello studio di titolazione, condotto in laboratorio mediante polisomnografo Embletta (Flaga, Reykjavík, Islanda) e ventilatore CPAP Draeger (SapioLife) è indicato nella Tabella 2. Lo studio, condotto con pressioni continue crescenti da 4 a 10 cm H₂O, ha prodotto la scomparsa del russamento, degli eventi ostruttivi e dello sforzo respiratorio in tutte le posizioni di decubito alla pressione di 9 cm H₂O. Inoltre non sono state rilevate anomalie del ritmo cardiaco. A distanza di 3 mesi dalla data di titolazione la scala di Epworth è risultata 1/24, l'emoglobina glicata si è ridotta da 7,4% a 6,3%, la pressione arteriosa è controllata dall'assunzione di solo ramipril 5 mg/die e l'assetto lipidico si è normalizzato. Inoltre il sig. C.S. ha raggiunto un decremento ponderale di 6 kg. Le successive visite ORL e cardiologica non hanno posto alternative terapeutiche diverse da quella ventilatoria in atto.

DISCUSSIONE

Il disturbo più frequente durante il riposo notturno, che interessa il 2% delle donne e il 4% degli uomini di età compresa tra 40-65 anni,¹ è rappresentato dalle

apnee/ipopnee, definite eventi, pause respiratorie o riduzione del flusso oro-nasale al di sotto del 50% rispetto al valore basale, che il più delle volte si concludono con risvegli (arousal) autonomici (tachicardia e aumento della pressione arteriosa) ed EEGgrafici, che determinano una frammentazione del sonno e un'alterazione della sua macro- e microstruttura. Le apnee e le ipopnee sono accompagnate da ipossiemia e ipercapnia ricorrenti. Le più comuni sono le apnee ostruttive, dove si verifica una cessazione del flusso aereo, per collasso delle vie aeree superiori durante il sonno con conservazione del lavoro respiratorio. Le apnee centrali, meno frequenti, sono costituite da una cessazione sia del flusso sia del lavoro respiratorio. Le apnee miste sono apnee centrali nella prima parte e ostruttive nella seconda. L'unità di misura che si adotta per quantificare e classificare la gravità della malattia è l'indice di apnea/ipopnea (AHI) ed è rappresentato dal numero degli eventi per ora di sonno registrabili mediante polisomnografia notturna. L'apnea ostruttiva nel sonno (OSA) viene classificata di grado lieve (5-15 eventi per ora di sonno) moderata (16-29 eventi per ora di sonno) e severa (>30 eventi per ora di sonno). Clinicamente le conseguenze dell'OSA sono distinte in precoci e tardive. Le prime sono caratterizzate dalla sonnolenza diurna soggettiva, potenziale fattore di rischio per l'incolumità propria e altrui (infortunistica stradale, lavorativa e domestica),

dalle sincopi convulsivanti e dagli arresti cardiaci nel sonno.² Le complicanze tardive comprendono il coinvolgimento diretto e indiretto dell'apparato respiratorio (ipertensione polmonare, cuore polmonare, poliglobulia), l'ipertensione arteriosa e soprattutto il significativo incremento del rischio relativo di eventi cardio- e cerebrovascolari, che è stimato tra 2-4, indipendentemente da tutti gli altri fattori di rischio.³ Il meccanismo patogenetico dell'apnea è dovuto a molteplici fattori, didatticamente distinguibili in anatomici (ridotto calibro) e funzionali (ridotta attività dei muscoli dilatatori), che concorrono a determinare l'aumentata collapsabilità del faringe e la sua occlusione durante il sonno. I ripetuti tentativi di riapertura delle vie aeree superiori collassate inducono l'incremento della pressione intratoracica e variazioni emodinamiche responsabili di sovraccarico ventricolare sinistro.

La peculiarità del nostro caso è rappresentata dal riscontro di due arresti sinusali durante il sonno altamente correlati agli eventi. In una rassegna è stata riportata la presenza di aritmie nel 39% di 400 soggetti affetti da OSA. La metà di queste aritmie era costituita da blocchi atrio-ventricolari di secondo grado e da arresti sinusali della durata da 2,5 a 3 secondi.⁴ In un altro lavoro è stato descritto come le aritmie complesse siano da 2 a 4 volte più frequenti in soggetti affetti da OSA anche dopo eliminazione di altri fattori di rischio cardiovascolare.⁵ Il rischio di morte improvvisa per cause cardiache durante il sonno è significativamente più alto nei soggetti OSA rispetto a quelli non affetti da OSA.² I meccanismi fisiopatologici sono riconducibili ad anormalità elettrofisiologiche e dell'innervazione autonoma cardiaca tali da condurre ad aritmie potenzialmente fatali (variabilità della frequenza cardiaca, durata dell'intervallo QT e alterazione della chemosensibilità) e sono attenuati da trattamento efficace del disordine respiratorio nel sonno.²

È stato questo aspetto a indurci a intraprendere il trattamento con CPAP prima di ogni altro intervento terapeutico. Del resto l'impianto di un pacemaker atriale non si è dimostrato efficace nel determinare la scomparsa delle apnee ostruttive.⁶ Il trattamento che determina la scomparsa dei disordini respiratori nel

sonno nel 100% dei casi è rappresentato dall'utilizzo di un ventilatore a pressione positiva durante il sonno.⁷ Tale ventilatore invia aria ambiente a pressione costante nelle vie aeree superiori attraverso una maschera nasale od oro-nasale. In questa maniera ne viene indotta la pervietà e impedito il collasso. I suoi effetti benefici sull'apparato cardiovascolare sono rappresentati dalla riduzione dei valori della pressione arteriosa, del tono simpatico e della recidiva di fibrillazione atriale e dalla scomparsa di tutte le aritmie secondarie all'OSA.^{2,7} La CPAP inoltre riduce i marker infiammatori di patologia vascolare e l'attivazione simpatica rallentando la progressione dell'aterosclerosi.⁸ Infine, poiché i disordini della respirazione sono altamente correlati con l'intolleranza al glucosio e l'insulino-resistenza, è verosimile che il trattamento produca benefici sul controllo glico-metabolico.⁹ In conclusione, nel nostro caso, la cura dell'OSA ha condotto tra l'altro alla scomparsa dell'aritmia cardiaca, conseguente al disordine respiratorio nel sonno. Pertanto, soprattutto alla luce delle evidenze scientifiche attuali, l'attenzione dei cardiologi verso questa patologia non deve essere minore di quella riservata agli altri fattori di rischio cardiovascolare.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Maria Gabriella Pinzagli
Strada Villa Gemini, 36
06126 Perugia
Tel.: 3400561571
E-mail: mpinzagli@libero.it

Paolo Bottini
Via Pietro Nenni, 34/ 2
06073 Corciano (PG)
E-mail: paolo.bottini1@tin.it

Bibliografia

1. Young T, Palta M, Dempsey J, et al. The occurrence of sleep disordered breathing among middle-aged adults. *New Engl J Med* 1993;328:1230-1235
2. Gami AS, Howard DE, Olson EJ, et al. Day-night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea. *New Engl J Med* 2005;352:1206-1214

3. Quan SF, Gersh BJ. Cardiovascular consequences of sleep disordered breathing: past, present and future. *Circulation* 2004;109: 951-957
4. Guilleminault C, Abad VC. Obstructive sleep apnea syndrome. *Med Clin North Am* 2004;88:1611-1630
5. Mehra R, et al., for The Sleep Heart Health Study. Association with nocturnal arrhythmias with sleep disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:910-916
6. Simantirakis EN, Schiza SE, Chrystomakis SI, et al. Atrial overdrive pacing for the obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome. *New Engl J Med* 2005;353:2568-2577
7. Basner RC. Continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnea. *New Engl J Med* 2007;356:1751-1758
8. Drager F, Bortolotto LA, Figueiredo AC, et al. Effects of continuous positive airway pressure on early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:706-712
9. Seicean S, Kirchener HL, Gottlieb DJ, et al. Sleep disordered breathing and impaired glucose metabolism in normal weight and overweight/obese individuals: "The Sleep Heart Health Study". *Diabetes Care*, Epub ahead of print, February 2008

Di che infarto si tratta?

L. Oreto, M.S. Russo, G. Oreto

Dipartimento di Medicina e Farmacologia, Università di Messina

L'ECG della Figura 1 appartiene a un paziente di 62 anni, fumatore e diabetico, giunto al Pronto Soccorso in preda a un dolore retrosternale iniziato un'ora prima.

La diagnosi di infarto miocardico acuto (STEMI) è fuor di dubbio. Oltre alla presenza dell'infarto, l'ECG consente di determinare i seguenti elementi: il ritmo,

la sede (o le sedi) dell'infarto, l'arteria coronaria interessata e il livello di occlusione del vaso. Questo processo conoscitivo, automatico e immediato per molti cardiologi, può, tuttavia, nascondere qualche insidia. È possibile emettere la propria diagnosi riguardo ai quesiti suddetti, prima di leggere il commento nella pagina seguente.

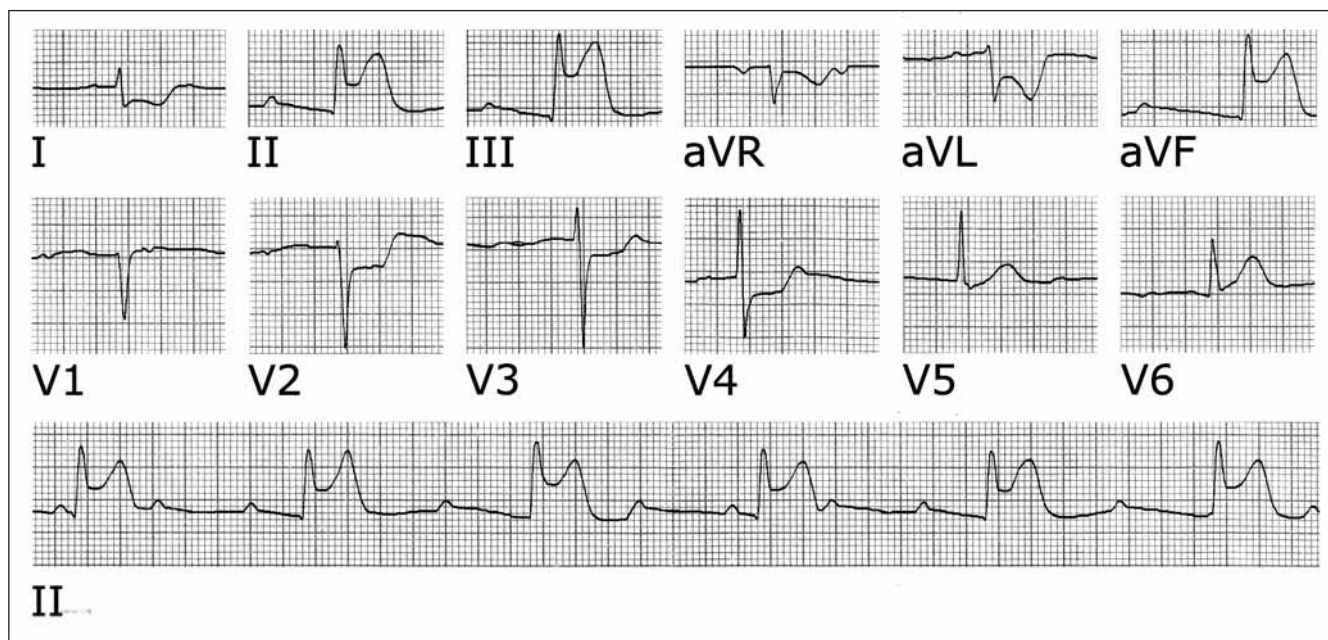


Figura 1.

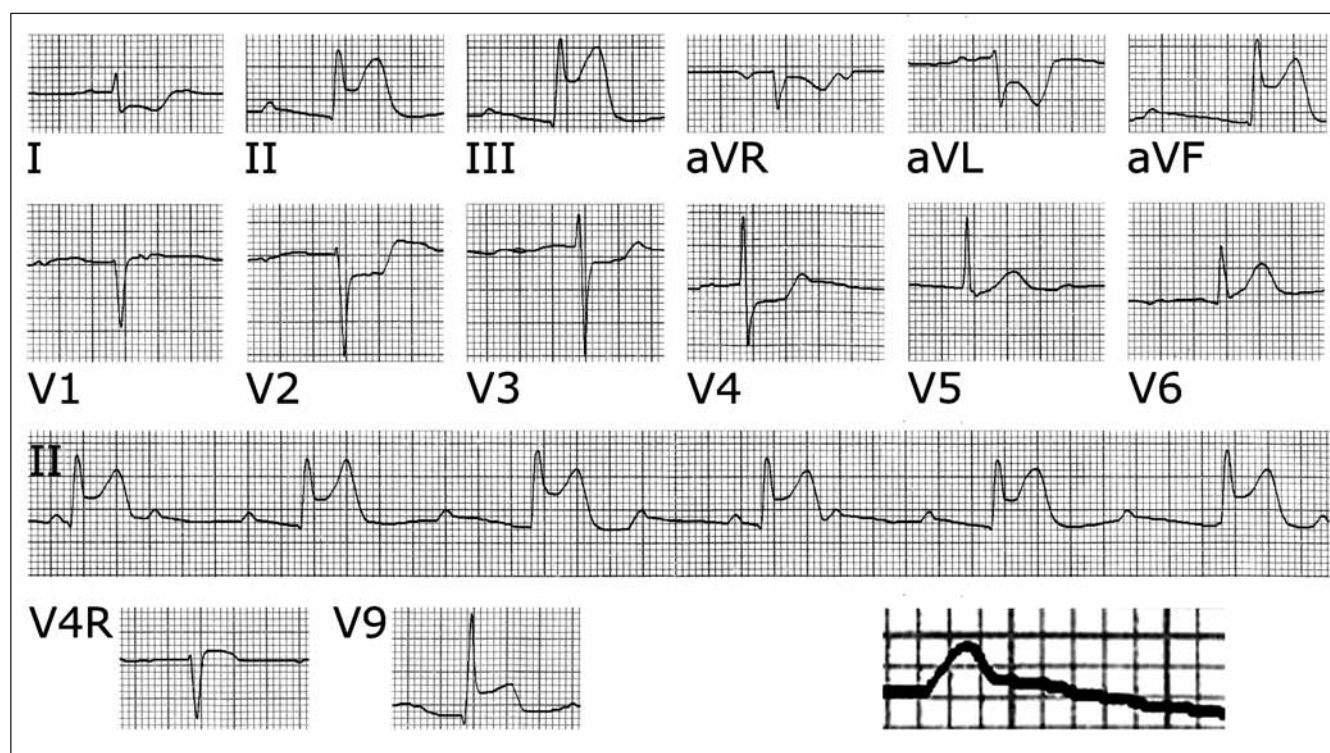


Figura 2.

In questo ECG (Figura 2), il ritmo atriale è di origine sinusale (tachicardia sinusale a frequenza 110 al minuto); coesiste blocco A-V di III grado, con ritmo di scappamento giunzionale a frequenza 42 al minuto e dissociazione A-V.

La sede dell'infarto è infero-postero-laterale, ventricolare destra e atriale. Il sopraslivellamento di ST in II, III e aVF testimonia l'infarto inferiore; il sottoslivellamento di ST in V2-V4, insieme al sopraslivellamento di ST in V9, dimostrano l'infarto posteriore, e il sopraslivellamento di ST in V6, anche se modesto, è suggestivo di estensione laterale dell'infarto. Il sopraslivellamento di ST in V4R è segno altamente specifico di infarto ventricolare destro, e il sopraslivellamento del tratto P-Ta nelle derivazioni inferiori (meglio visibile nell'ingrandimento della P in basso) suggerisce l'infarto atriale.

L'ECG depone per un'occlusione prossimale della coronaria destra, prima del ramo marginale acuto; questa sede è stata confermata dalla coronarografia. L'infarto ventricolare destro, infatti, consegue all'oc-

clusione dell'arteria del margine acuto, che nasce precocemente dalla coronaria destra, e non si verifica mai quando l'infarto inferiore dipende dall'occlusione di una circonflessa dominante. L'interessamento della coronaria destra piuttosto che della circonflessa viene anche dimostrato dalla direzione del vettore ST sul piano frontale, diretto in questo caso in basso e a destra, a circa $+105^\circ$. Il tratto ST, infatti, è sottoslivellato in I, aVL, aVR e sopraslivellato nelle derivazioni inferiori; nell'infarto inferiore da occlusione della circonflessa, invece, il vettore ST punta in basso e a sinistra, cosicché non vi è mai sottoslivellamento di ST in I derivazione. Un altro segno caratteristico dell'interessamento della coronaria destra è il sopraslivellamento di ST maggiore in III che in II derivazione. Da notare che la diagnosi di infarto ventricolare destro (importante da un punto di vista clinico!) richiede l'analisi di V4R, che va sempre registrata nei pazienti con infarto inferiore. Le derivazioni V8 e V9 dovrebbero essere anch'esse registrate in questi pazienti, nonostante l'interessamento della parete posteriore venga facilmente riconosciuto

per la presenza del sottoslivellamento di ST “speculare” in V2-V3. La registrazione di V8 e V9, invece, diviene importantissima nell’infarto posteriore isolato, per evitare di diagnosticare necessariamente come NSTEMI l’infarto di un paziente il cui ECG a 12 derivazioni presenti soltanto un sottoslivellamento di ST in V1-V4. In questi casi, il sopraslivellamento di ST in V8 e/o V9 dimostra un quadro di STEMI a sede posteriore, e permette di indirizzare il paziente al trattamento opportuno per questo tipo di infarto.

L'INFARTO ATRIALE

Se l’infarto ventricolare destro e quello posteriore possono sfuggire, quando non si registrano le derivazioni addizionali opportune, l’infarto atriale non viene riconosciuto quasi mai. Di solito esso si associa a un infarto ventricolare, e si diagnostica per l’alterazione della ripolarizzazione atriale, cioè il sottoslivellamento o sopraslivellamento del segmento P-Ta (dall’onda P all’onda di ripolarizzazione atriale, denominata Ta). Per la diagnosi, è necessario uno slivellamento *concordante* del P-Ta, cioè il sopraslivellamento se la P è positiva o il sottoslivellamento se la P è negativa.¹⁻⁵ Di solito, però, l’anomalia del P-Ta è di entità molto modesta (<1 mm), e la diagnosi sfugge, anche perché “oscurata” da quella, molto più evidente, dell’infarto ventricolare concomitante. Spesso l’analisi dettagliata del segmento P-Ta è pressoché impossibile perché, quando l’impulso sinusale è condotto ai ventricoli, il P-Ta coincide con il P-R. Nel caso presentato, invece, la coesistenza del blocco A-V di III grado rende la diagnosi più semplice.

L’infarto atriale va differenziato dalla pericardite acuta, nella quale si realizza un sottoslivellamento spesso diffuso dell’intervallo P-R. Nel complesso, la

diagnosi elettrocardiografica di infarto atriale si basa su segni poco evidenti, che possono facilmente sfuggire se non accuratamente ricercati, e ciò giustifica la bassa incidenza di tale patologia in clinica, mentre le stime basate su studi anatomopatologici riportano l’interessamento atriale in una percentuale fino al 17% degli infarti miocardici fatali.¹

Nella maggioranza dei casi, l’infarto atriale coinvolge l’atrio destro, e il più delle volte si verifica in concomitanza di un infarto ventricolare, in particolar modo in corso di un infarto inferiore; i segni di un possibile infarto atriale dovrebbero, perciò, essere accuratamente ricercati proprio in occasione di tale patologia. Raramente sono stati descritti casi di infarto atriale “isolato”, indipendente da un infarto ventricolare.^{6,7}

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Lilia Oreto
Via Terranova, 9
98122 Messina
Tel.: 090/675067
E-mail: oretogmp@tin.it

Bibliografia

1. Cushing EH, Feil HS, Stanton EJ, et al. Infarction of the cardiac auricles (atria): clinical, pathological and experimental studies. *Br Heart J* 1942;4:17-34
2. Lazar E, Goldberger J, Peled H, Sherman M, Frishman W. Atrial infarction: diagnosis and management. *Am Heart J* 1988;116:1058-1062
3. Liu CK, Greenspan G, Picirillo RT. Atrial infarction of the heart. *Circulation* 1961;23:331-338
4. Neven K, Crijns H, Gorgels A. Atrial infarction. A neglected ECG sign with important clinical implications. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14:306-30
5. Schamroth L. The 12 Lead Electrocardiogram. Oxford, Blackwell, 1989:228-231
6. Wartman WB, Hellerstein HK. The incidence of heart disease in 2000 consecutive autopsies. *Ann Int Med* 1948;28:41-65
7. Calabrò MP, De Luca F, Barberi I, Oreto G. Atrial infarction in a premature infant. *Heart* 2007;93:1218

Un caso di sospetta endocardite infettiva

G. Putignano, D. Bertoncelli, N. Gaibazzi, C. Reverberi

Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma, Dipartimento Cardio-Polmonare, S.S. Dipartimentale per il Coordinamento delle Attività Specialistiche Ambulatoriali Cardiologiche

RIASSUNTO

In questo articolo descriviamo il caso di una paziente con insufficienza tricuspidalica di grado moderato-severo e con sospetta vegetazione endocarditica a carico della valvola tricuspide. Non essendo stato possibile, per il rifiuto della paziente, eseguire esame transesofageo come approfondimento diagnostico, la diagnosi di prollasso valvolare tricuspidalico nel contesto di mixomatosi dei lembi, con esclusione di presenza di vegetazioni, è stata raggiunta mediante esame transtoracico con metodica tridimensionale.

INTRODUZIONE

Una giovane donna, tossicodipendente e HIV-positiva, afferisce presso il nostro Ambulatorio per l'esecuzione di esame ecocardiografico transtoracico. La paziente era stata ricoverata presso la Medicina d'Urgenza dopo incidente stradale (tamponamento) in cui aveva riportato un trauma toracico da impatto con il volante. In anamnesi, riferiva inoltre febbre persistente da circa un mese e utilizzo di eroina per via endovenosa.

L'esame era stato richiesto per il riscontro di un soffio sistolico di intensità pari a 3/6 in sede parasternale sinistra, in corrispondenza del 4°-5° spazio intercostale.

L'esame ecocardiografico transtoracico ha mostrato un'insufficienza tricuspidalica di grado moderato-severo da sospetta rottura o perforazione del lembo settale della tricuspide e delle relative corde tendinee,

con evidenza di piccola massa interpretabile in prima istanza come porzione di lembo tricuspidalico prollassante (Figure 1 e 2). Non era però possibile escludere del tutto che tale massa, che in alcune proiezioni *off-axis* sembrava in continuità con il lembo tricuspidalico, potesse essere un esito di endocardite oppure una vegetazione endocarditica in fase attiva.

Per quanto riguarda i restanti reperti, non vi era nulla di patologico: in particolare, il ventricolo sinistro si presentava di dimensioni e cinetica normali e gli apparati valvolari mitralico, aortico e polmonare erano integri.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

Nel caso in oggetto è possibile escludere in prima istanza una causa "funzionale" di insufficienza tricuspidalica, non essendo presente una dilatazione delle sezioni destre del cuore e dell'anulus della tricuspide. Inoltre, non vi è aumento delle pressioni polmonari né patologie a carico del ventricolo sinistro e degli apparati valvolari mitralico e aortico che possano giustificare una disfunzione secondaria del ventricolo destro.

Tra le diverse patologie che invece possono interessare primitivamente l'apparato valvolare tricuspidalico, nella fattispecie, alla luce dell'anamnesi della paziente, bisognava escludere la presenza di vegetazione endocarditica stafilococcica, frequente nei tossicodipendenti che fanno uso di sostanze endovena, e l'eziologia traumatica con conseguente rottura di un muscolo papillare, rottura di corda tendinea o lacerazione dei lembi.

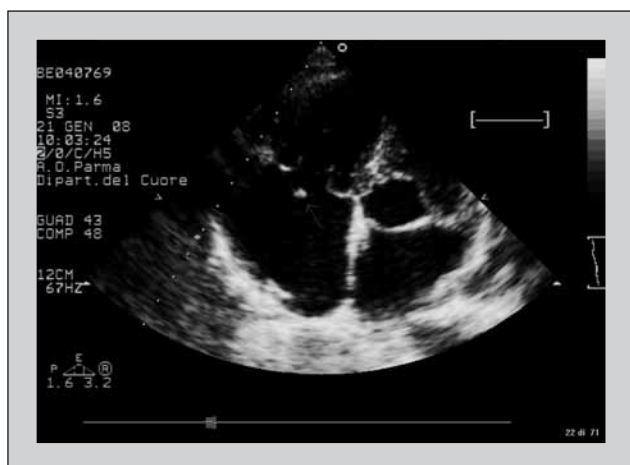


Figura 1. Massa sospetta per vegetazione all'esame ecocardiografico bidimensionale.



Figura 2. Massa sospetta per vegetazione all'esame ecocardiografico bidimensionale.

Altre cause di insufficienza tricuspidaica possono essere la malattia reumatica, il prolasso dei lembi valvolari, l'anomalia di Ebstein, la sindrome da carcinoide, la disfunzione dei muscoli papillari, malattie del tessuto connettivo, l'artrite reumatoide e altre più rare.

DIAGNOSI

Alla paziente è stata proposta l'esecuzione di esame transesofageo per una migliore definizione dell'eziologia dell'insufficienza tricuspidaica. La paziente ha però rifiutato categoricamente di sottoporsi alla procedura.

È stato quindi eseguito un esame ecocardiografico transtoracico tridimensionale che ha consentito di formulare una diagnosi di insufficienza tricuspidaica di grado moderato-severo da prolasso del lembo anteriore della tricuspide, nel contesto di mixomatosi dei lembi valvolari (Figura 3).

Successivamente, ricoverata in osservazione presso l'Unità Operativa di Malattie Infettive, sono state eseguite diverse emocolture risultate negative, a ulteriore conferma della diagnosi da noi formulata. Un ecocardiogramma transtoracico di controllo, eseguito a distanza di circa due settimane, è risultato sovrapponibile ai precedenti.

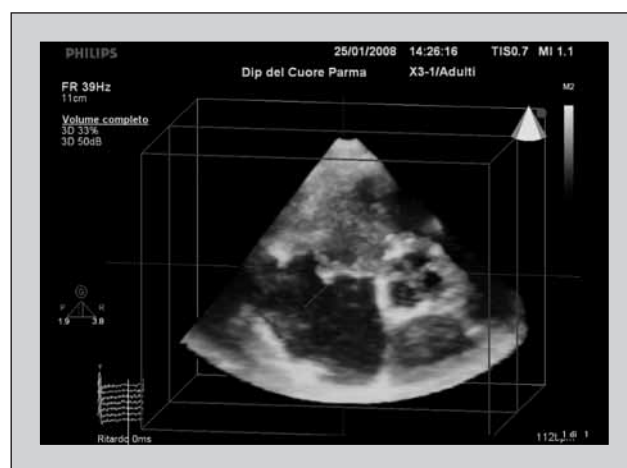


Figura 3. Ricostruzione tridimensionale dell'apparato valvolare tricuspidaico.

DISCUSSIONE

La valvola tricuspide, per la sua complessa morfologia, è quella delle quattro valvole cardiache che presenta le maggiori difficoltà di studio. I tre lembi valvolari, anteriore, settale e inferiore (o posteriore), di differente misura, interagiscono tra loro in maniera complessa e su piani diversi. Inoltre, il lembo posteriore è difficilmente visualizzabile durante un esame transtoracico bidimensionale tradizionale. Per tale motivo,

un esame ecocardiografico tridimensionale, permettendo la simultanea visualizzazione in tempo reale dei tre lembi, dei loro movimenti e della loro interazione durante il ciclo cardiaco, può avere un valore aggiuntivo rispetto al solo esame bidimensionale,¹ in particolare nei cuori dilatati.²

Nello specifico, nel caso clinico da noi analizzato il lembo prolapsante appare più ecogenico degli altri osservato dal versante atriale, probabilmente a causa del fatto che risulta più vicino al piano di sezione, come già dimostrato nel prolasso valvolare mitralico.³

L'esame ecocardiografico tridimensionale può permettere una più precisa quantificazione dell'entità del rigurgito^{4,5} e può inoltre avere un ruolo nello studio dell'anulus tricuspidalico.^{6,7} Tale struttura, come del resto l'anulus mitralico, non è contenuta in un piano, ma ha una complessa geometria tridimensionale e il suo studio mediante ecocardiografia tridimensionale, sia in soggetti sani sia in pazienti con insufficienza valvolare su base funzionale, potrebbe avere in un prossimo futuro un ruolo importante nella correzione chirurgica di tale patologia.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Claudio Reverberi
Segreteria Divisione di Cardiocirurgia
Azienda Ospedaliera di Parma
Via Gramsci, 14
43100 Parma

Bibliografia

1. Pothineni KR, Duncan K, Yelamanchili P, et al. Live/Real time three-dimensional transthoracic echocardiographic assessment of tricuspid valve pathology: Incremental value over the two-dimensional technique. *Echocardiography* 2007;24:541-552
2. Schnabel R, Khaw AV, von Bardeleben RS, et al. Assessment of the tricuspid valve morphology by transthoracic real-time-3D-echocardiography. *Echocardiography* 2005;22:15-23
3. Patel V, Hsiung MC, Nanda NC, et al. Usefulness of live/real time three-dimensional transthoracic echocardiography in the identification of individual segment/scallop prolapse of the mitral valve. *Echocardiography* 2006;23:513-518
4. Velayudhan DE, Brown TM, Nanda NC, et al. Quantification of tricuspid regurgitation by live three-dimensional transthoracic echocardiographic measurements of vena contracta area. *Echocardiography* 2006;23:793-800
5. Sugeng L, Weinert L, Lang RM. Real-time 3-D color Doppler flow of mitral and tricuspid regurgitation: Feasibility and initial quantitative comparison with 2-D methods. *J Am Soc Echocardiogr* 2007;20:1050-1057
6. Fukuda S, Saracino G, Matsumura Y, et al. Three-dimensional geometry of the tricuspid annulus in healthy subjects and in patients with functional tricuspid regurgitation: A real-time, 3-dimensional echocardiographic study. *Circulation* 2006;114(1 Suppl):I492-498
7. Ton-Nu TT, Levine RA, Handschumacher MD, et al. Geometric determinants of functional tricuspid regurgitation: insights from 3-dimensional echocardiography. *Circulation* 2006;114:143-149

Il lavoro che viene presentato in questo numero tratta di un'evenienza clinica rara ma possibile e temibile in ambito cardiologico, specie se colpisce un soggetto di giovane età e quindi con lontane possibilità di essere affetto da cardiopatia ischemica. L'iter clinico e accertativo è delineato dettagliatamente, sottolineando tutti i passaggi diagnostici e terapeutici volti a definire il danno d'organo del soggetto onde pervenire alla formulazione di un giudizio medico-legale in ambito INPS (Legge 222/1984: Capacità lavorativa in occupazioni confacenti alle attitudini del soggetto) e alla concessione di una prestazione previdenziale prevista dalla Legge. Il lavoro è, quindi, un ottimo esempio metodologico medico-legale che parte da un percorso clinico-accertativo "comune" con la clinica per pervenire a una valutazione che trae i suoi fondamenti dalla fisiopatologia applicata al gesto lavorativo.

S. Cocuzza

Un caso di dissezione coronarica spontanea

G. Consolazio

Dirigente medico-legale, Centro Medico Legale INPS Cagliari

INTRODUZIONE

La dissezione coronarica spontanea è una causa rara e spesso fatale di sindrome coronarica acuta, più frequente in donne in età fertile.

È determinata da un ematoma intramurale della parete vasale, con formazione tra media e avventizia di un falso lume che, espandendosi, comprime ed eventualmente occlude il vero lume, provocando così un'ischemia miocardica acuta con le sue diverse manifestazioni cliniche, dall'angina pectoris alla morte improvvisa.¹⁻³ Viene presentato un caso di dissezione coronarica spontanea, giunto all'osservazione del Centro Medico Legale INPS di Cagliari per domanda di invalidità pensionabile.

IL CASO CLINICO

Il caso ha in oggetto una domanda per solo assegno ordinario di invalidità (art. 1 Legge 222/1984), proposta all'INPS da una donna di 42 anni, impiegata, coniugata con due figli sani, la cui storia di apparente buona salute, in assenza di fattori di rischio cardio-

vascolare, veniva bruscamente interrotta due mesi prima della presentazione dell'istanza medico-legale da insorgenza a riposo, in una tarda serata estiva, di dolore improvviso retrosternale irradiato al braccio sinistro.

Veniva prontamente ricoverata in reparto cardiologico, con rilievo strumentale di infarto miocardico acuto anterolaterale: l'ECG mostrava ST sovraslivellato in D1, AVL e V1-V3, la necrosi miocardica era successivamente confermata dall'indicazione nettamente positiva dei marcatori biochimici e dalla comparsa nell'ECG di onde Q in D1, AVL, V1-V6.

La coronaroventricolografia eseguita d'urgenza, poco meno di due ore dopo l'ingresso in ospedale della paziente, evidenziava una dissezione intimale spirale estesa dal tronco comune al terzo medio della discendente anteriore, della diagonale e della circonflessa, coronaria destra dominante priva di lesioni, ventricolo sinistro con marcata ipocinesia anteroapicale con frazione di eiezione del 40%.

La paziente veniva subito trasferita in cardiocirurgia presso altro ospedale (durante il trasferimento tre episodi di fibrillazione ventricolare) e sottoposta a intervento d'urgenza di rivascolarizzazione chi-

chirurgica (iniziato cinque ore dopo l'esordio dei sintomi): con l'evidenza intraoperatoria di un ventricolo sinistro dilatato e gravemente ipocinetico con discinesia anterolaterale e di tutto il decorso delle coronarie dissecate, venivano attuati impianto dell'arteria mammaria interna sinistra sulla discendente anteriore e doppio bypass aortocoronarico in vena safena singola sul marginale ottuso e sulla diagonale; lo svezamento dalla circolazione extracorporea era supportato da breve periodo di assistenza ventricolare, all'uscita dalla sala operatoria veniva applicata contropulsazione aortica.

Questa, insieme a infusione di adrenalina, garantiva il mantenimento della stabilità emodinamica nei primi giorni del postoperatorio.

Il monitoraggio ecocardiografico nel corso della degenza postchirurgica documentava una frazione di eiezione del ventricolo sinistro che, da un valore iniziale del 20%, risaliva a misure del 20-25% e quindi del 25-30%. L'ecocardiogramma di predimissione mostrava, infine, un ventricolo sinistro di dimensioni aumentate, con acinesia apicale, ipocinesia del setto anteriore, acinesia della parete anteriore e lateroapicale, frazione di eiezione del 30%. La paziente veniva dimessa in condizioni di stabilità clinica, in terapia medica con ramipril, furosemide, carvedilolo, digossina, acido acetilsalicilico, nitrato s.l. al bisogno e inserita in programma di cardioreabilitazione.

Al momento della visita medico-legale INPS, poco più di due mesi dopo l'evento, l'assicurata, non ancora rientrata al lavoro, si presentava in soddisfacente equilibrio clinico-emodinamico, con un regime terapeutico invariato tranne che per la sospensione della digossina, impegnata nella prosecuzione del programma cardioreabilitativo integrato dal supporto della psicoterapia, resasi necessaria per la reazione psicologica ("paura di morire") scatenata dalla tanto improvvisa quanto drammatica esperienza vissuta.

La valutazione ecocardiografica ripetuta in tale occasione confermava, con una frazione di eiezione del 30-35%, la persistente severità della disfunzione ventricolare sinistra. Alla domanda di assegno ordinario di invalidità art. 1 Legge 222/1984 veniva data risposta favorevole.

DISCUSSIONE

La dissezione coronarica spontanea è un evento raro, la cui insorgenza, di più frequente osservazione in soggetti di sesso femminile e in età giovane-adulta, può causare una sindrome coronarica acuta con esito spesso fatale: angina pectoris, infarto miocardico, shock cardiogeno, morte improvvisa.^{1,2} Lo spettro delle manifestazioni cliniche comprende anche casi asintomatici. La dissezione coronarica è determinata da un ematoma intramurale della parete vasale con scollamento della tunica media dall'avventizia.³ Tra i reperti istopatologici sono stati trovati anche rilievi di lacerazione intimale, necrosi cistica della media, infiltrati infiammatori eosinofili, angiomasiosi dell'avventizia. L'evento iniziale non è chiaro: l'ematoma sarebbe riconducibile a una lacerazione intimale (reperto raro) o, in assenza di questa, a una rottura dei vasa vasorum. Localizzato in genere nel terzo esterno della tunica media, l'ematoma comporta la formazione tra media e avventizia di un falso lume che si affianca al vero lume, dando così luogo alla dissezione. L'espansione del falso lume, alimentata dall'emorragia e talvolta complicata da trombosi, comprime, ed eventualmente occlude, il vero lume, riducendo così il flusso coronarico a valle e provocando un'ischemia miocardica acuta con le sue diverse espressioni cliniche.

La rarità della dissezione coronarica emerge dalla constatazione che, dal suo primo rilievo nel 1931 a oggi, sono stati descritti poco più di 200 casi,⁴ la maggior parte dei quali appartiene al sesso femminile. Costituisce lo 0,1% dei reperti coronarografici.⁵ Per l'elevata mortalità il riscontro è direttamente autoptico nel 70% dei casi.^{6,7}

La mortalità è dovuta a morte improvvisa nel 50% dei casi. Il 20% delle morti interviene entro poche ore dalla dissezione. Nel gruppo dei sopravvissuti seguiti in un follow-up di 41 mesi, la mortalità è risultata del 18%.⁷ La dissezione coronarica può essere, in un singolo episodio, monovasale o più raramente plurivasale, e colpisce più frequentemente la discendente anteriore seguita dalla coronaria destra e dalla circonflessa.² È stata osservata una differenza di topografia legata al sesso: nelle femmine i territori predi-

letti sono la coronaria sinistra e il tronco comune, nei maschi la coronaria destra.⁴

L'eziologia rimane incerta. Le spiegazioni addotte o ipotizzate per la dissezione coronarica spontanea o primaria focalizzano l'attenzione sui possibili meccanismi strutturali che rendono la parete vasale più vulnerabile fino alla produzione del fenomeno disseccante: alterazioni del metabolismo del collagene (individuate in forma autonoma dalle collagenopatie infiammatorie o ereditarie),^{8,9} alterazioni della funzione e del metabolismo delle cellule muscolari lisce (con un pattern istopatologico della dissezione caratterizzato da proliferazione e degenerazione vacuolare delle cellule muscolari lisce, fibrosi, degenerazione collagena, frammentazione delle fibre elastiche),¹⁰ necrosi cistica della media (in assenza di sindrome di Marfan), infiltrazione eosinofila periavventiziale (interpretata alternativamente come effetto piuttosto che causa). Escludendo dissezioni coronariche secondarie a traumi toracici, cause iatrogene (angioplastica, coronarografia), estensione coronarica di dissezione aortica, sindromi vasculitiche, disordini ereditari del tessuto connettivo come la sindrome di Marfan e la sindrome di Ehlers-Danlos, la dissezione coronarica spontanea può essere identificata in tre gruppi di pazienti:^{1,4-7,11} il gruppo delle donne in gravidanza-puerperio, il gruppo con malattia vasale aterosclerotica, il gruppo idiopatico.

L'evento è tanto drammatico quanto inatteso e imprevedibile per la frequente assenza di un quadro predittivo di rischio cardiovascolare, essendo il fenomeno prevalente nei soggetti di sesso femminile (più del 70% dei casi), di età giovane-adulta (età media 40 anni), in condizioni generali di apparente buona salute, in assenza di noti fattori di rischio cardiovascolare.^{4,6} Un terzo dei casi femminili è in gravidanza-puerperio, ovvero nel cosiddetto periodo del periparto, comprendente i 9 mesi precedenti e i 3 mesi successivi al parto:⁴ la maggioranza di questi casi (69%) è stata rilevata nell'intervallo di tempo compreso tra i 7 e i 21 giorni dopo il parto.¹¹ Le variazioni emodinamiche e ormonali legate al periodo del periparto potrebbero svolgere un attendibile ruolo nella provocazione di un'aumentata vulnerabilità vasale e della conseguente dissezione coronarica. In tal senso assume rilievo, per

alcune evidenti analogie, l'osservazione del fenomeno in concomitanza con l'uso di contraccettivi orali.¹² Altre associazioni sono state descritte con ipertensione arteriosa sistolica,¹³ abuso di cocaina,¹⁴ esercizio fisico intenso.¹⁵ Talvolta la dissezione coronarica si sovrappone a una coronaropatia aterosclerotica. Il fenomeno è stato osservato in soggetti più anziani, prevalentemente maschi, in età media di 55 anni e con più fattori di rischio cardiovascolare, nei quali l'evento, di tipo monovasale, ha mostrato un decorso più favorevole (assenza di casi con infarto miocardico) per la coesistenza di circoli collaterali.¹⁶

Alcuni casi, non riconducibili alla gravidanza-puerperio né alla malattia aterosclerotica ed esemplificati dalla dissezione coronarica registrata con un esito terapeutico favorevole in un campione di donne aventi un'età media di 44 anni,⁵ ovvero descritta per il suo esito fatale nel riscontro diagnostico autoptico di un gruppo di donne aventi un'età media di 43 anni,³ restano, allo stato attuale delle conoscenze, idiopatici.

La diagnosi è affidata a coronarografia, ecografia intravascolare,¹⁷ tomografia computerizzata multi-strato,¹⁷ risonanza magnetica.¹⁸ La prognosi è condizionata da topografia, estensione, impegno mono- o plurivasale della dissezione, situazione clinico-emodinamica, precocità della diagnosi, tempestività del trattamento. La prevalenza di casi autoptici nella limitata casistica mondiale e la difficoltà di impostare trial clinici randomizzati lasciano aperto il dibattito alle diverse indicazioni personali e alle esperienze individuali. Le opzioni terapeutiche sono quelle della cardiopatia ischemica su base aterosclerotica: terapia medica, angioplastica con stent, bypass aortocoronarico, trapianto cardiaco. La scelta del trattamento è strettamente individualizzata, essendo indirizzata dalle modalità di presentazione clinica con risoluzione o persistenza o ricorrenza dei sintomi, localizzazione ed estensione della dissezione, stabilità emodinamica e funzione ventricolare sinistra.

Una terapia medica conservativa può essere riservata in prima istanza a pazienti asintomatici,⁶ in stabilità clinico-emodinamica. Sono stati segnalati effetti favorevoli sull'evoluzione della dissezione coronarica in casi trattati con terapia medica comprendente far-

maci antitrombotici quali acido acetilsalicilico, clopidogrel,^{5,11,15} inibitori delle glicoproteine IIb/IIIa,¹⁹ eparina a basso peso molecolare.²⁰ La sola terapia medica con acido acetilsalicilico, clopidogrel e betabloccanti ha avuto un effetto risolutivo, sia clinico sia angiografico, in donne con dissezione coronarica spontanea idiopatica⁵ e dissezione coronarica correlata alla gravidanza (1/3 dei casi).¹¹ Il ricorso alla terapia trombolitica è controverso, potendo da un lato risolvere il trombo eventualmente formatosi nel falso lume con decompressione sul vero lume e svolgere così un'azione terapeutica risolutiva,²¹ dall'altro peggiorare l'emorragia e l'espansione del falso lume e l'ulteriore estensione della dissezione.²² Le situazioni cliniche instabili, caratterizzate da peggioramento sintomatico e ischemia miocardica ingravescente, richiedono l'intervento di una rivascolarizzazione interventistica o chirurgica. In assenza di disfunzione ventricolare sinistra severa, pazienti sintomatici con dissezione monovasale e non interessante il tronco comune sono suscettibili di trattamento mediante stenting,²³ anche con il supporto operativo dell'ecografia intravascolare¹⁷ e l'impiego di stent medicati.²⁴ In presenza di una dissezione coronarica multivasale e/o interessante il tronco comune la scelta terapeutica di prima istanza è quella chirurgica del bypass aortocoronarico,²⁵ pur non potendo escludere le eventuali difficoltà operative dell'anastomosi del graft con una coronaria dissecata. Nei casi catastrofici, con scompenso cardiaco grave, può essere inevitabile il ricorso, supportato dal ponte dell'assistenza ventricolare meccanica, al trapianto cardiaco.²⁶ Il follow-up finora registrato dei pazienti trattati con i vari approcci medico, percutaneo e chirurgico, anche se talvolta circoscritto a brevi periodi di osservazione, appare complessivamente buono, essendo la prontezza della diagnosi un fattore decisivo per una prognosi favorevole.²⁷

CONCLUSIONI

La dissezione coronarica spontanea è un evento raro, che tuttavia, per le sue caratteristiche epidemiologiche, va sospettato nella diagnosi differenziale del

dolore toracico acuto, improvviso, insorto in donna giovane, apparentemente sana, o in gravidanza-puerperio. La possibilità di tale ipotesi eziopatogenetica va considerata nell'interpretazione causale di una sindrome coronarica acuta (o di una morte improvvisa) verificatasi in un contesto anamnestico silente, come quello di una donna giovane, libera da patologie e/o abitudini di vita condizionanti un rischio cardiovascolare.

Il caso presentato, il cui riconoscimento coronarografico conseguiva, appunto, al riferimento di dolore retrosternale improvviso irradiato al braccio sinistro, accompagnato dalla dimostrazione strumentale di una sindrome coronarica acuta in donna di 42 anni, apparentemente sana, potrebbe rientrare nella casistica idiopatica. L'assicurata in esame corrispondeva, infatti, al profilo tipico della paziente colpita da dissezione coronarica spontanea idiopatica, rappresentato da donna di età giovane-adulta, intorno ai 40 anni, con anamnesi personale antecedente l'evento negativa per patologie degne di rilievo e per fattori di rischio cardiovascolare, abbinata all'assenza delle condizioni riconosciute predisponenti, quali la gravidanza-puerperio e la malattia aterosclerotica. Con una predilezione topografica (coronaria sinistra, tronco comune) ricorrente nei casi femminili, la dissezione coronarica colpiva con impegno plurivasale il tronco comune della coronaria sinistra, estendendosi alla discendente anteriore, alla diagonale e alla circonflessa. Il risultato era un infarto miocardico acuto con ST sopraslivellato a sede anterolaterale, con un'estensione del danno miocardico che deprimeva in modo grave la funzione di pompa. Il carattere plurivasale della dissezione coronarica con interessamento primario del tronco comune, l'estensione dell'area miocardica sottoposta all'insulto ischemico e la compromissione rilevante della funzione ventricolare sinistra non lasciavano spazio ad atteggiamenti conservativi e non consentivano altra scelta terapeutica che quella, attuata d'urgenza, dell'intervento di rivascolarizzazione chirurgica. La prontezza della diagnosi e la tempestività del trattamento conseguivano un risultato pienamente soddisfacente a fronte di un quadro clinico presentatosi in una delle sue forme più drammatiche.

La valutazione medico-legale previdenziale proposta dal caso, pur con l'eccezionalità eziopatogenetica che lo contraddistingueva, afferiva al capitolo generale della metodologia di approccio medico-legale alla cardiopatia ischemica, con specifico riferimento alla quantificazione del danno da postinfarto in termini di rischio ischemico, meccanico ed elettrico. La persistente severità della disfunzione ventricolare sinistra, residua all'evento acuto, concretizzava uno dei presupposti utili, in questo caso per la sua gravità da solo sufficiente, al riconoscimento di un giudizio di invalidità.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Centro Medico Legale INPS Cagliari
Giuseppe Consolazio
Viale Regina Margherita, 9
09100 Cagliari
Tel.: 0706009315
Fax: 0706009333
E-mail: giuseppeconsolazio1@virgilio.it

Bibliografia

1. Dhawan R, Singh G, Fesniak H. Spontaneous coronary artery dissection: the clinical spectrum. *Angiology* 2002;53:89-93
2. Verma PK, Sandhu MS, Mittal BR, et al. Large spontaneous coronary artery dissections: a study of three cases, literature review, and possible therapeutic strategies. *Angiology* 2004;55(3):309-318
3. Basso C, Morgagni GL, Thiene G. Spontaneous coronary artery dissection: a neglected cause of acute myocardial ischaemia and sudden death. *Heart* 1996;75:451-454
4. Thompson EA, Ferraris S, Gress T, Ferraris V. Gender differences and predictors of mortality in spontaneous coronary artery dissection: a review of reported cases. *J Invasive Cardiol* 2005;17(1):59-61
5. Maeder M, Ammann P, Angehrn W, Rickli H. Idiopathic spontaneous coronary artery dissection: incidence, diagnosis and treatment. *Int J Cardiol* 2005;101(3):363-369
6. Jorgensen MB, Aharonian V, Mansukhani P, Mahrer PR. Spontaneous coronary dissection: a cluster of cases with this rare finding. *Am Heart J* 1994;127:1382-1387
7. De Maio SJ, Kinsella SH, Silverman ME. Clinical course and long term prognosis of spontaneous coronary artery dissection. *Am J Cardiol* 1989;64:471-474
8. Bonnet J, Aumalley M, Thomas D, et al. Spontaneous coronary artery dissection: case report and evidence for a defect in collagen metabolism. *Eur Heart J* 1986;7(10): 904-909
9. Sibon I, Sommer P, Lamaziere JMD, Bonnet J. Lysyl oxidase deficiency: a new cause of human arterial dissection. *Heart* 2005;91(5):e33-e33
10. Hartman JD, Eftychiadis AS. Medial smooth-muscle cell lesions and dissection of the aorta and muscular arteries. *Arch Pathol Lab Med* 1990;114:50-61
11. Maeder M, Ammann P, Drack G, Rickli H. Pregnancy-associated spontaneous coronary artery dissection: impact of medical treatment. Case report and systematic review. *Z Kardiol* 2005;94(12):829-835
12. Azam MN, Roberts DH, Logan WF. Spontaneous coronary artery dissection associated with oral contraceptive use. *Int J Cardiol* 1995;48:195-198
13. Greenblatt JM, Kocher GS, Albornoz MA. Multivessel spontaneous coronary artery dissection in a patient with severe systolic hypertension: a possible association. A case report. *Angiology* 1999;50:509-513
14. Jaffe BD, Broderick TM, Leier CV. Cocaine-induced coronary artery dissection. *N Engl J Med* 1994;330:510-511
15. Choi JW, Davidson CJ. Spontaneous multivessel coronary artery dissection in a long-distance runner successfully treated with oral antiplatelet therapy. *J Invasive Cardiol* 2002;14:675-678
16. Celik SK, Sagcan A, Altintig A, et al. Primary spontaneous coronary artery dissections in atherosclerotic patients. Report of nine cases with review of the pertinent literature. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001;203:573-576
17. Ohlmann P, Weigold G, Kim SW, et al. Spontaneous coronary dissection. Computed tomography appearance and insights from intravascular ultrasound examination. *Circulation* 2006;113:e403-e405
18. Tebeica M, Swaminathan SV, Weissmann NS, et al. Visualization of left main coronary dissection by magnetic resonance coronary angiography. *Circulation* 2003;108:1034-1035
19. Cheung S, Mithani V, Watson RM. Healing of spontaneous coronary artery dissection in the context of glycoprotein IIb/IIIa inhibitor therapy: a case report. *Cathet Cardiovasc Interv* 2000;51:95-100
20. Sarmento-Leite R, Machado PR, Garcia SL. Spontaneous coronary artery dissection: stent or wait for healing? *Heart* 2003;89:164-166
21. Ledercq F, Messner-Pellenc P, Carabasse D, et al. Successful thrombolysis treatment of a spontaneous left main coronary artery dissection without subsequent surgery. *Eur Heart J* 1996;17:320-321
22. Zupan I, Noc M, Trinkaus D, Popovic M. Double vessel extension of spontaneous left main coronary artery dissection in young women treated with thrombolitics. *Cathet Cardiovasc Interv* 2001;52:226-230
23. Hong MK, Satler LF, Mintz GS, et al. Treatment of spontaneous coronary artery dissection with intracoronary stenting. *Am Heart J* 1996;132:200-202
24. Porto I, Banning AP. Intravascular ultrasound imaging in the diagnosis and treatment of spontaneous coronary artery dissection with drug-eluting stents. *J Invasive Cardiol* 2004;16(2):78-80
25. Missouri CG, Ring A, Ward D. A young woman with chest pain. *Heart* 2000;84(6):e12
26. Ferrari E, Tozzi PG, von Segesser LK. Spontaneous coronary artery dissection in a young woman: from emergency coronary artery bypass grafting to heart transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;28:349-351
27. Roig S, Gomez JA, Fiol M, et al. Spontaneous coronary artery dissection causing acute coronary syndrome: An early diagnosis implies a good prognosis. *Am J Emerg Med* 2003;21(7):549-551

Procoralan

nuovo farmaco

nuova classe terapeutica

Da metà febbraio 2008 è a disposizione della comunità medica italiana la Specialità medicinale Procoralan (ivabradina). Procoralan, frutto della ricerca Servier, è il primo rappresentante di una nuova classe terapeutica: gli inibitori della corrente I_f .

PROCORALAN: QUALE MECCANISMO D'AZIONE?

Procoralan è un farmaco che agisce sulle cellule del nodo del seno, inibisce in modo specifico e selettivo la corrente I_f e così riduce la frequenza cardiaca.^{1,2} La necessità di ridurre la frequenza cardiaca è stata dimostrata in particolare in pazienti coronaropatici, in quanto la frequenza cardiaca elevata è strettamente correlata ad un aumento della mortalità totale e della mortalità cardiovascolare in questi pazienti.³

PROCORALAN: QUALI VANTAGGI CLINICI?

Procoralan, oltre a ridurre la frequenza cardiaca, garantisce dei vantaggi sulle capacità cardiache sotto sforzo:

- Preserva l'aumento del flusso coronarico sotto sforzo⁴
- Mantiene il rilasciamento veloce del ventricolo sinistro sotto sforzo⁵
- Mantiene il vasotono coronarico sotto sforzo⁶

Procoralan ha dimostrato in vari studi clinici⁷⁻¹⁰ svolti in pazienti con angina pectoris stabile versus placebo⁷, versus altri farmaci di riferimento (atenololo⁸, amlodipina⁹) e a lungo termine¹⁰ di avere un'efficacia antianginosa ed anti-ischemica. Pertanto Procoralan è indicato nel trattamento sintomatico dell'angina pectoris stabile cronica in pazienti con normale ritmo sinusale, che abbiano una contro-indicazione o un'intolleranza ai beta-bloccanti. Le ultime Linee Guida della Società Europea di Cardiologia hanno inserito Procoralan nell'algoritmo terapeutico del trattamento dell'angina stabile.¹¹ La posologia è 2 compresse al giorno, 1 a colazione e 1 a cena.¹² Il dosaggio di partenza è 5 mg.¹² Si raccomanda di passare alla dose di mantenimento (7,5 mg, sempre 2 compresse al giorno) qualora la frequenza cardiaca del paziente entro 1 mese dall'inizio della terapia fosse superiore ai 70 bpm.¹³

PROCORALAN: COME VIENE PRESCRITTO?

Procoralan è disponibile a carico del SSN in classe A-PHT con ricetta ripetibile su diagnosi e Piano Terapeutico (PT). Questo PT ha le seguenti caratteristiche:

- Può essere attivato soltanto dai Cardiologi nelle Strutture di cardiologia ospedaliera e territoriali convenzionate con il SSN
- Va compilato online sul sito <http://cardiologici.agenziafarmaco.it>
- Può essere compilato su cartaceo, previa chiamata al numero verde 800-713840 per avere comunicazione del codice paziente e del codice PT. Le informazioni riguardanti il paziente vanno comunque inserite online successivamente.
- Il PT è valido 1 anno, previa conferma da effettuare entro 30 giorni dalla data di attivazione.

PROCORALAN: DOVE TROVARE LE INFORMAZIONI PER L'ATTIVAZIONE E LA PROSECUZIONE DEL PIANO TERAPEUTICO?

Nel sito <http://cardiologici.agenziafarmaco.it> sono inserite tutte le informazioni che riguardano:

- La registrazione del Medico
- L'utilizzo del sito web
- I vari step per l'attivazione del PT e per la prosecuzione dello stesso
- Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto per entrambi i dosaggi di Procoralan

Bibliografia:

1. Hjalmarson A. *Eur Heart J* 2007;9:F3-F7.
2. Vilain J.P. *Pharmacol research* 2006;53:424-434.
3. Diaz M et al. *Eur Heart j* 2005;26:967-974.
4. Colin P et al. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003;284:H676-H682.
5. Colin P et al. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002;282:H672-H679.
6. Simon L et al. *J Pharmacol Exp Ther* 1995;275:659-666.
7. Borer J et al. *Circulation* 2003;107:817-823.
8. Tardif JC et al. *Eur Heart J* 2005;26:2529-2536.
9. Ruzyllo W et al. *Drugs* 2007;67(3):393-405.
10. Lopez-Bescos L et al. *Cardiology* 2007;108:387-396.
11. Guidelines on the management of stable angina pectoris. *Eur Heart J* 2006;27:1341-1381.
12. Procoralan. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.
13. <http://cardiologici.agenziafarmaco.it>

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE. Procoralan 7,5 mg compresse rivestite con film **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA.** Una compressa rivestita con film contiene 7,5 mg di ivabradina (equivalenti a 8,085 mg di ivabradina come cloridrato). Eccipienti: 61,215 mg di lattosio monoidrato. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1. **3. FORMA FARMACEUTICA.** Compressa rivestita con film, color salmone, triangolare, con "7,5" inciso su un lato e  sull'altro. **4. INFORMAZIONI CLINICHE. 4.1. Indicazioni terapeutiche.** Trattamento sintomatico dell'angina pectoris cronica stabile in pazienti con normale ritmo sinusale, che abbiano una contro-indicazione o un'intolleranza ai beta-bloccanti. **4.2. Posologia e modo di somministrazione.** Per i differenti dosaggi, sono disponibili compresse rivestite con film, contenenti 5 mg e 7,5 mg di ivabradina. La dose iniziale abituale raccomandata di ivabradina è di 5 mg due volte al giorno. Dopo 3-4 settimane di trattamento, la dose può essere aumentata a 7,5 mg due volte al giorno in funzione della risposta terapeutica. Se, durante il trattamento, la frequenza cardiaca a riposo si riduce in modo persistente al di sotto di 50 battiti al minuto (bpm) oppure se il paziente riferisce sintomi collegati a bradicardia come capogiro, affaticamento o ipotensione, il dosaggio deve essere ridotto, considerando anche la possibile dose di 2,5 mg due volte al giorno (mezza compressa da 5 mg 2 volte al giorno). Il trattamento deve essere interrotto se la frequenza cardiaca si mantiene sotto i 50 bpm oppure se persistono i sintomi di bradicardia (vedere paragrafo 4.4). Le compresse devono essere assunte per via orale 2 volte al giorno, ovvero una la mattina e una la sera, durante i pasti (vedere paragrafo 5.2). **Anziani** Poiché l'ivabradina è stata studiata in un numero limitato di pazienti con età superiore o uguale a 75 anni, in questi pazienti deve essere presa in considerazione una dose iniziale più bassa (2,5 mg due volte al giorno, cioè mezza compressa da 5 mg due volte al giorno) prima di un aumento della dose, se necessario. **Insufficienza renale** Non è necessario nessun adattamento della dose nei pazienti con insufficienza renale e clearance della creatinina superiore a 15 ml/min (vedere paragrafo 5.2). Non sono disponibili dati in pazienti con clearance della creatinina inferiore a 15 ml/min. L'ivabradina deve perciò essere usata con prudenza in questo gruppo di pazienti. **Insufficienza epatica** Non è necessario nessun aggiustamento della dose nei pazienti con lieve insufficienza epatica. E' necessario usare cautela quando l'ivabradina è prescritta ai pazienti con moderata insufficienza epatica. L'ivabradina è controindicata nei pazienti con grave insufficienza epatica poiché non è stata studiata in questo gruppo di pazienti e si prevede un ampio aumento nella concentrazione sistemica (vedere paragrafi 4.3 e 4.5). **Bambini e adolescenti** L'uso di Procoralan non è raccomandato nei bambini e adolescenti a causa della mancanza di dati sulla sicurezza e efficacia. **4.3. Controindicazioni.** Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti (vedere paragrafo 6.1) - Frequenza cardiaca a riposo inferiore a 60 battiti al minuto, prima del trattamento - Shock cardiogeno - Infarto miocardico acuto - Grave ipotensione (< 90/50 mmHg) - Grave insufficienza epatica - Sindrome del nodo del seno - Blocco seno-atriale - Pazienti affetti da insufficienza cardiaca con classificazione funzionale NYHA III-IV, considerata l'assenza di dati - Portatori di pacemaker - Angina instabile - Blocco AV di terzo grado - In associazione con potenti inibitori del citocromo P450 3A4 come antifungini azolici (ketoconazolo, itraconazolo), antibiotici macrolidi (claritromicina, eritromicina per os, iosamicina, telitromicina), inibitori della proteasi HIV (nelfinavir, ritonavir) e nefazodone (vedere paragrafi 4.5 e 5.2) - Gravidanza, allattamento (vedere paragrafo 4.6). **4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego.** **Avvertenze speciali.** **Aritmie cardiache.** L'ivabradina non è efficace nel trattamento o nella prevenzione di aritmie cardiache e verosimilmente perde la sua efficacia quando insorge una tachiaritmia (ovvero una tachicardia ventricolare o sopraventricolare). L'ivabradina non è pertanto consigliata nei pazienti con fibrillazione atriale o altre aritmie cardiache che interferiscono con la funzione del nodo senoatriale. Si raccomanda di effettuare regolarmente controlli clinici ai pazienti trattati con ivabradina per verificare l'eventuale comparsa di fibrillazione atriale (prolungata o parossistica). Questi controlli devono includere anche un monitoraggio ECG, se clinicamente indicato (ad esempio, nel caso di aggravamento dell'angina, palpitazioni, pulsazioni irregolari). **Uso in pazienti con blocco AV di secondo grado.** L'ivabradina non è consigliata in pazienti con blocco AV di secondo grado. **Uso in pazienti con ridotta frequenza cardiaca.** L'ivabradina non deve essere somministrata a pazienti con frequenza cardiaca a riposo, prima del trattamento, inferiore a 60 battiti al minuto (vedere paragrafo 4.3). Se, durante il trattamento, la frequenza cardiaca a riposo si riduce in modo persistente al di sotto di 50 bpm o se il paziente riferisce sintomi legati a bradicardia come capogiro, affaticamento o ipotensione, la dose deve essere ridotta, oppure il trattamento deve essere interrotto se la frequenza cardiaca si mantiene al di sotto di 50 bpm o se persistono i sintomi dovuti alla bradicardia (vedere paragrafo 4.2). **Combinazione con altre terapie antianginose.** Non è consigliato l'uso combinato dell'ivabradina con calcioantagonisti che riducono la frequenza cardiaca come il verapamil o il diltiazem (vedere paragrafo 4.5). Non è emerso alcun problema in termini di sicurezza dalla combinazione dell'ivabradina con nitrati e con i calcioantagonisti di tipo diidropiridinico come l'amlodipina. Non è stata dimostrata un'efficacia aggiuntiva dell'ivabradina in associazione con i calcioantagonisti di tipo diidropiridinico (vedere paragrafo 5.1). **Insufficienza cardiaca cronica.** L'insufficienza cardiaca deve essere controllata in modo appropriato prima di considerare il trattamento con ivabradina. Considerata l'assenza di dati di efficacia clinica e di sicurezza, l'uso dell'ivabradina è contro-indicato in pazienti affetti da insufficienza cardiaca con classificazione funzionale NYHA III-IV, (vedere paragrafo 4.3). E' necessario prestare attenzione nei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra asintomatica, così come nei pazienti con insufficienza cardiaca con classificazione funzionale NYHA II, considerato il numero limitato di pazienti studiati. **Ictus** L'uso dell'ivabradina non è consigliato subito dopo un ictus poiché non vi sono dati disponibili. **Funzione visiva** L'ivabradina influenza la funzione retinica (vedere paragrafo 5.1). Ad oggi, non vi è evidenza di un effetto tossico dell'ivabradina sulla retina, tuttavia al momento non si conoscono gli effetti sulla funzione retinica di un trattamento a lungo termine di durata superiore ad un anno. Deve essere valutata l'interruzione del trattamento nel caso intervengano imprevisti aggravamenti della funzione visiva. E' necessario usare cautela nei pazienti con retinite pigmentosa. **Precauzioni di impiego.** **Pazienti con ipotensione.** Sono disponibili dati limitati nei pazienti con ipotensione da lieve a moderata, e pertanto l'ivabradina deve essere usata con cautela in questi pazienti. L'ivabradina è contro-indicata in pazienti con ipotensione severa (pressione sanguigna < 90/50 mmHg) (vedere paragrafo 4.3). **Fibrillazione atriale - Aritmie cardiache.** Non vi è evidenza di rischio di (eccessiva) bradicardia al ritorno al ritmo sinusale quando viene intrapresa una cardioversione farmacologica in pazienti in trattamento con ivabradina. Comunque, in assenza di dati esaurienti, una cardioversione elettrica (DC) non urgente dovrebbe essere presa in considerazione 24 ore dopo l'ultima assunzione di ivabradina. **Uso in pazienti con sindrome congenita del QT lungo o trattati con farmaci che prolungano il QT.** L'uso dell'ivabradina in pazienti con sindrome congenita del QT lungo o trattati con farmaci che prolungano il QT deve essere evitato (vedere paragrafo 4.5). Se l'associazione risulta necessaria, si dovrà attuare un attento monitoraggio cardiaco. **Uso in pazienti con moderata insufficienza epatica.** E' necessario usare cautela quando l'ivabradina è utilizzata in pazienti con moderata insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.2). **Uso in pazienti con grave insufficienza renale.** E' necessario prestare attenzione quando l'ivabradina è prescritta a pazienti con grave insufficienza renale (clearance della creatinina < 15 ml/min) (vedere paragrafo 4.2). **Eccipienti.** Poiché le compresse contengono lattosio, i pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, carenza di Lapp lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo farmaco. **4.5. Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione.** **Interazioni farmacodinamiche.** **Associazioni non raccomandate.** Farmaci che prolungano il QT - Farmaci cardiovascolari che prolungano il QT (es. chinidina, disopiramide, bepridil, sotalolo, ibutilide, amiodarone) - Farmaci non cardiovascolari che prolungano il QT (es., pimozide, ziprasidone, sertindolo, melflochina, alofantrina, pentamidina, cisapride, eritromicina IV). L'uso concomitante di farmaci cardiovascolari e non cardiovascolari che prolungano il QT con ivabradina deve essere evitato in quanto l'allungamento dell'intervallo QT può venir esacerbato dalla riduzione della frequenza cardiaca. Se l'associazione risulta necessaria, si dovrà attuare un attento monitoraggio cardiaco (vedere paragrafo 4.4). **Interazioni farmacocinetiche.** Citocromo P450 3A4 (CYP3A4) L'ivabradina è metabolizzata solamente dal CYP3A4 ed è un inibitore molto debole di questo citocromo. E' stato dimostrato che l'ivabradina non influenza il metabolismo e le concentrazioni plasmatiche di altri substrati del CYP3A4 (inibitori deboli, moderati e potenti). Gli inibitori e gli induttori del CYP3A4 possono interagire con l'ivabradina e influenzarne il metabolismo e la farmacocinetica ad un livello clinicamente significativo. Studi di interazione tra farmaci hanno stabilito che gli inibitori del CYP3A4 aumentano le concentrazioni plasmatiche dell'ivabradina, mentre gli induttori le diminuiscono. Un aumento della concentrazione plasmatica di ivabradina può essere associato ad un rischio di eccessiva bradicardia (vedere paragrafo 4.4). **Controindicazioni all'uso in associazione.** L'uso concomitante di potenti inibitori del CYP3A4 come antifungini azolici (ketoconazolo, itraconazolo), antibiotici macrolidi (claritromicina, eritromicina per os, iosamicina, telitromicina), inibitori della proteasi HIV (nelfinavir, ritonavir) e nefazodone è controindicato (vedere paragrafo 4.3). I potenti inibitori del CYP3A4 ketoconazolo (200 mg una volta al giorno) e iosamicina (1 g una volta al giorno) aumentano la concentrazione plasmatica media dell'ivabradina di 7-8 volte. **Uso in associazione non consigliato.** Moderati inibitori del CYP3A4: studi di interazioni specifiche in volontari sani e in pazienti hanno mostrato che l'associazione di ivabradina con farmaci che riducono la frequenza cardiaca come diltiazem o verapamil porta ad un aumento della concentrazione di ivabradina (aumento dell'area sotto la curva (AUC) di 2-3 volte) e una diminuzione aggiuntiva della frequenza cardiaca di 5 bpm. L'uso concomitante di ivabradina con questi farmaci non è consigliato (vedere paragrafo 4.4). **Precauzione nell'uso in associazione.** - Moderati inibitori del CYP3A4: l'uso di ivabradina in associazione con altri moderati inibitori del CYP3A4 (es. fluconazolo) può essere preso in considerazione alla dose iniziale di 2,5 mg due volte al giorno e se la frequenza cardiaca a riposo è superiore a 60 bpm, controllando la frequenza cardiaca. - Succo di pompelmo: la concentrazione di ivabradina viene raddoppiata in seguito alla co-somministrazione di succo di pompelmo. Perciò l'assunzione di succo di pompelmo deve essere limitata durante il trattamento con ivabradina. - Induttori del CYP3A4: gli induttori del CYP3A4 (es. rifampicina, barbiturici, fenitoina, *Hypericum perforatum* [erba di San Giovanni]) possono diminuire la concentrazione di ivabradina e la sua attività. L'uso concomitante di farmaci induttori del CYP3A4 può richiedere un aggiustamento della dose dell'ivabradina. E' stato dimostrato che l'uso combinato di ivabradina 10 mg due volte al giorno con l'erba di San Giovanni provoca una riduzione del 50% dell'AUC della ivabradina. L'assunzione dell'erba di San Giovanni deve essere limitata durante il trattamento con ivabradina. **Altri usi in associazione.** Studi specifici di interazione tra farmaci non hanno mostrato effetti clinicamente significativi sulla farmacocinetica e sulla farmacodinamica dell'ivabradina per i seguenti farmaci: inibitori della pompa protonica (omeprazolo, lansoprazolo), sildenafil, inibitori della HMG CoA reduttasi (simvastatina), calcioantagonisti diidropiridinici (amlodipina, lacidipina), digossina e warfarin. Inoltre, non vi sono stati effetti clinicamente significativi dell'ivabradina sulla farmacocinetica di simvastatina, amlodipina, lacidipina, sulla farmacocinetica e farmacodinamica di digossina, warfarin e sulla farmacodinamica di aspirina. Durante studi clinici *pivotal* di fase III i seguenti farmaci potevano essere prescritti e pertanto sono stati routinariamente associati con l'ivabradina senza nessuna evidenza in termini di sicurezza: inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, antagonisti dell'angiotensina II, diuretici, nitrati a breve e lunga durata, inibitori della HMG CoA reduttasi, fibrati, inibitori della pompa protonica, antidiabetici orali, aspirina e altri agenti antiaggreganti. **4.6. Gravidanza e allattamento.** Non vi sono dati adeguati riguardo l'uso dell'ivabradina in donne in gravidanza. Studi sulla riproduzione animale hanno mostrato effetti embriotossici e teratogeni (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Pertanto, l'ivabradina è controindicata durante la gravidanza. Gli studi su animali indicano che l'ivabradina è escreta nel latte. Pertanto, l'ivabradina è controindicata durante l'allattamento. **4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.** E' stato condotto uno studio specifico su volontari sani per valutare la possibile influenza dell'ivabradina sulle prestazioni alla guida e non è stato evidenziato nessun cambiamento di tali performance. L'ivabradina non influisce sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Comunque, l'ivabradina può causare fenomeni luminosi transitori che consistono soprattutto in fosfeni (vedere paragrafo 4.8). Il possibile verificarsi di questi fenomeni luminosi deve essere preso in considerazione quando si guida o si usano macchinari in situazioni in cui possano verificarsi improvvise variazioni dell'intensità della luce, specialmente durante la guida notturna. **4.8. Effetti indesiderati.** Procoralan è stato studiato in sperimentazioni cliniche che hanno coinvolto quasi 5.000 persone. Circa 2.900 pazienti sono stati trattati con l'ivabradina in studi di fase II-III. Gli effetti indesiderati più comuni osservati con l'ivabradina sono dose-dipen-

deniti e sono correlati con l'effetto farmacologico della specialità medicinale. I seguenti effetti o eventi avversi sono stati osservati durante gli studi clinici e sono elencati utilizzando la seguente frequenza: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100, < 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000, < 1/100$); raro ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili): Esami diagnostici: *Non comune* - Iperuricemia - Eosinofilia - Elevata creatinemia Patologie cardiache: *Comune* - Bradicardia: 3,3% dei pazienti, soprattutto durante i primi 2-3 mesi dall'inizio del trattamento. Lo 0,5% dei pazienti ha avuto una grave bradicardia con frequenza cardiaca inferiore o uguale a 40 bpm - Blocco AV di 1° grado - Extrasistoli ventricolari *Non comune* Palpitazioni, extrasistoli sopraventricolari I seguenti eventi riportati durante gli studi clinici presentavano un'incidenza simile a quella riscontrata nei prodotti di riferimento e/o forse risultavano correlati con la patologia di base: aritmia sinusale, angina instabile, peggioramento dell'angina pectoris, fibrillazione atriale, ischemia miocardica, infarto del miocardio e tachicardia ventricolare. **Patologie dell'occhio:** *Molto comune* Fenomeni luminosi (fosfeni): riferiti dal 14,5% dei pazienti, descritti come un'aumentata luminosità transitoria in un'area limitata del campo visivo. Solitamente sono scatenati da improvvise variazioni dell'intensità della luce. La comparsa dei fosfeni si manifesta generalmente entro i primi due mesi di terapia, dopodiché possono verificarsi ripetutamente. I fosfeni sono generalmente riportati come di lieve o moderata intensità. Tutti i fosfeni si sono risolti durante o dopo il trattamento e la maggioranza dei quali (77,5%) si è risolta durante il trattamento. Meno dell'1% dei pazienti ha cambiato le proprie abitudini quotidiane o ha dovuto interrompere il trattamento a causa dei fosfeni. *Comune* - Visione sfocata **Patologie gastrointestinali:** *Non comune* - Nausea - Costipazione - Diarrea **Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:** *Comune* - Cefalea, generalmente durante il primo mese di trattamento. - Capogiro, forse in relazione alla bradicardia. *Non comune* - Vertigini - Dispnea - Crampi muscolari. **4.9. Sovradosaggio.** Il sovradosaggio può condurre ad una grave e prolungata bradicardia (vedere paragrafo 4.8). La grave bradicardia deve essere trattata sintomaticamente in ambiente specialistico. Nel caso di bradicardia con poca tolleranza emodinamica, può essere preso in considerazione un trattamento sintomatico incluso l'uso endovenoso di agenti beta-agonisti come l'isoprenalina. Se necessario può essere istituita una elettrostimolazione cardiaca temporanea. **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE. 5.1. Proprietà farmacodinamiche.** Categoria farmacoterapeutica: altri preparati cardiaci, codice ATC: C01EB17 L'ivabradina è un farmaco che riduce in modo selettivo la frequenza cardiaca, agendo attraverso una inibizione selettiva e specifica della corrente pacemaker cardiaca I_f che controlla la depolarizzazione diastolica spontanea nel nodo del seno e regola la frequenza cardiaca. Gli effetti cardiaci sono specifici per il nodo del seno senza effetti sui tempi di conduzione intra-atriale, atrioventricolare o intraventricolare, né sulla contrattilità miocardica o sulla ripolarizzazione ventricolare. L'ivabradina può interagire anche con la corrente I_h presente nella retina e che ha caratteristiche molto vicine a quella della corrente cardiaca I_f . Questa corrente interviene nel processo di risoluzione temporale del sistema visivo, riducendo la risposta retinica agli stimoli luminosi intensi. In alcune circostanze scatenanti (ad es. rapidi cambiamenti della luminosità), una parziale inibizione di I_h da parte dell'ivabradina è alla base dei fenomeni luminosi che possono essere occasionalmente riferiti dai pazienti. I fenomeni luminosi (fosfeni) sono descritti come un'aumentata luminosità transitoria in un'area limitata del campo visivo (vedere paragrafo 4.8). La principale proprietà farmacodinamica dell'ivabradina nell'uomo è una specifica riduzione dose dipendente della frequenza cardiaca. L'analisi della riduzione della frequenza cardiaca con dosi fino a 20 mg due volte al giorno, indica che vi è la tendenza a raggiungere un plateau, il che è in accordo con il rischio ridotto di avere gravi bradicardie con una frequenza inferiore a 40 bpm (vedere paragrafo 4.8). Alle dosi normalmente raccomandate, la riduzione della frequenza cardiaca è di circa 10 bpm a riposo e durante esercizio. Questo porta ad una riduzione del carico di lavoro cardiaco e del consumo di ossigeno da parte del miocardio. L'ivabradina non influenza la conduzione intracardica, la contrattilità (assenza di effetto inotropo negativo) o la ripolarizzazione ventricolare: - negli studi clinici elettrofisiologici, l'ivabradina non ha avuto effetto sui tempi di conduzione atrioventricolare o intraventricolare o sull'intervallo QT corretto; - in pazienti con disfunzione del ventricolo sinistro (frazione di eiezione del ventricolo sinistro (LVEF) tra 30 e 45%), l'ivabradina non ha avuto nessun effetto negativo sulla frazione di eiezione. L'efficacia antianginosa e anti-ischemica di Procoralan è stata valutata in 4 studi clinici, randomizzati, in doppio cieco (due contro placebo, e gli altri rispettivamente verso atenololo e amlodipina). Questi studi hanno incluso un totale di 3.222 pazienti con angina pectoris cronica stabile, di cui 2.168 trattati con ivabradina. L'ivabradina 5 mg due volte al giorno è risultata essere efficace sui parametri del test ergometrico entro 3-4 settimane di trattamento. L'efficacia è stata confermata con la dose di 7,5 mg due volte al giorno. In particolare, il beneficio addizionale rispetto alla dose di 5 mg due volte al giorno è stato stabilito in uno studio controllato di confronto verso atenololo: la durata totale dell'esercizio valutata al valore minimo di efficacia era aumentata di circa 1 minuto dopo un mese di trattamento con 5 mg due volte al giorno e migliorava ulteriormente di quasi 25 secondi dopo un successivo periodo di 3 mesi di titolazione forzata a 7,5 mg due volte al giorno. In questo studio, i benefici antianginosi e anti-ischemici dell'ivabradina sono stati confermati in pazienti con età ≥ 65 anni. L'efficacia di 5 e 7,5 mg due volte al giorno sui parametri del test ergometrico è risultata essere coerente in tutti gli studi (durata totale dell'esercizio, tempo all'interruzione della prova da sforzo da dolore anginoso, tempo di comparsa del dolore anginoso e tempo di comparsa dello slivellamento di 1 mm del tratto ST) ed è stata associata con una diminuzione di circa il 70% nella frequenza degli attacchi anginosi. Lo schema di somministrazione di due volte al giorno ha dato un'efficacia uniforme per le 24 ore. In uno studio randomizzato controllato vs placebo condotto su 725 pazienti, l'ivabradina non ha mostrato un'efficacia additiva in aggiunta all'amlodipina al valore minimo dell'attività del farmaco (12 ore dopo l'assunzione orale) mentre un'efficacia additiva è stata dimostrata al picco (3-4 ore dopo l'assunzione orale). L'efficacia dell'ivabradina si è totalmente mantenuta durante i periodi di trattamento di 3 o 4 mesi, nel corso degli studi clinici di efficacia. Non c'è stata evidenza di sviluppo di tolleranza farmacologica (perdita di efficacia) durante il trattamento, né di fenomeni di rebound dopo la brusca interruzione del trattamento. Gli effetti antianginosi e anti-ischemici dell'ivabradina erano associati con la riduzione dose dipendente della frequenza cardiaca e con una significativa riduzione del doppio prodotto (frequenza cardiaca x pressione arteriosa sistolica) a riposo e durante l'esercizio. Gli effetti sulla pressione arteriosa e sulla resistenza vascolare periferica erano minori e clinicamente non significativi. Una riduzione prolungata della frequenza cardiaca è stata dimostrata in pazienti trattati con ivabradina per almeno un anno ($n = 713$). Non è stata osservata alcuna influenza sul metabolismo lipidico o glucidico. L'efficacia antianginosa e anti-ischemica dell'ivabradina si mantiene anche nei pazienti diabetici ($n = 457$) con un profilo di sicurezza simile a quello osservato nella popolazione generale. **5.2. Proprietà farmacocinetiche.** In condizioni fisiologiche, l'ivabradina viene rapidamente rilasciata dalle compresse ed è altamente solubile in acqua (> 10 mg/ml). L'ivabradina è l'enantiomero S e nessuna bioconversione è stata dimostrata *in vivo*. Il derivato N-demetilato dell'ivabradina è stato identificato come il principale metabolita attivo nell'uomo. **Assorbimento e biodisponibilità.** L'ivabradina è rapidamente e quasi completamente assorbita dopo somministrazione orale con un picco plasmatico raggiunto in circa un'ora, in condizioni di digiuno. La biodisponibilità assoluta delle compresse rivestite con film è di circa il 40%, a causa dell'effetto di primo passaggio nell'intestino e nel fegato. Il cibo ritarda l'assorbimento di circa un'ora e ne aumenta la presenza nel plasma dal 20 al 30%. L'assunzione della compressa è consigliata durante i pasti per diminuire la variabilità di concentrazione intra-individuale (vedere paragrafo 4.2). **Distribuzione.** L'ivabradina si lega alle proteine plasmatiche per circa il 70% e, nei pazienti, il volume di distribuzione allo stato stazionario è vicino a 100 l. La concentrazione plasmatica massima in seguito a somministrazione cronica alla dose consigliata di 5 mg due volte al giorno è di 22 ng/ml (CV=29%). La concentrazione plasmatica media allo stato stazionario è 10 ng/ml (CV=38%). **Biotrasformazione.** L'ivabradina è estensivamente metabolizzata dal fegato e dall'intestino da ossidazioni catalizzate solo dal citocromo P450 3A4 (CYP3A4). Il principale metabolita attivo è il derivato N-demetilato (S18982), con una concentrazione di circa il 40% di quella della molecola madre. Anche il metabolismo di questo metabolita attivo coinvolge il CYP3A4. L'ivabradina ha una bassa affinità per il CYP3A4, non mostra induzione o inibizione clinicamente rilevante del CYP3A4 ed è perciò improbabile che modifichi il metabolismo o le concentrazioni plasmatiche di substrati del CYP3A4. Al contrario, potenti inibitori ed induttori possono modificare sostanzialmente le concentrazioni plasmatiche dell'ivabradina (vedere paragrafo 4.5). **Eliminazione.** L'ivabradina viene eliminata con un'emivita principale di 2 ore (70-75% dell'AUC) nel plasma e con un'emivita effettiva di 11 ore. La clearance totale è circa 400 ml/min e la clearance renale è circa 70 ml/min. L'escrezione dei metaboliti avviene in parti uguali con le feci e le urine. Circa il 4% di una dose orale è escreto immodificato nelle urine. **Linearità/Non Linearità.** Le cinetiche dell'ivabradina sono lineari nel range di dosi orali compreso tra 0,5-24 mg. **Popolazioni particolari.** Anziani: non sono state osservate differenze farmacocinetiche (AUC e Cmax) tra i pazienti anziani (≥ 65 anni) o molto anziani (≥ 75 anni) e la popolazione generale (vedere paragrafo 4.2). Insufficienza renale: l'impatto della compromissione renale (clearance della creatinina da 15 a 60 ml/min) sulla farmacocinetica dell'ivabradina è minimo, in accordo con il modesto contributo fornito dalla clearance renale (circa il 20%) all'escrezione totale dell'ivabradina e del suo principale metabolita S18982 (vedere paragrafo 4.2). - Insufficienza epatica: in pazienti con lieve insufficienza epatica (punteggio Child Pugh fino a 7), l'AUC dell'ivabradina libera e del suo principale metabolita attivo è più alta di circa il 20% rispetto ai soggetti con una normale funzione epatica. I dati sono insufficienti per trarre conclusioni in pazienti con moderata insufficienza epatica. Non vi sono dati disponibili in pazienti con grave insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.2 e 4.3). **Relazione farmacocinetica/farmacodinamica.** (PK/PD) L'analisi della relazione PK/PD ha mostrato che la frequenza cardiaca diminuisce praticamente in modo lineare all'aumentare delle concentrazioni plasmatiche di ivabradina e S18982 per dosi fino a 15-20 mg due volte al giorno. A dosi più alte, la diminuzione della frequenza cardiaca non è più proporzionale alle concentrazioni plasmatiche di ivabradina e tende a raggiungere un plateau. Alte concentrazioni di ivabradina, che possono aversi quando l'ivabradina è somministrata insieme a potenti inibitori del CYP3A4, possono risultare in un'eccessiva diminuzione della frequenza cardiaca sebbene questo rischio sia ridotto con moderati inibitori del CYP3A4 (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 4.5). **5.3. Dati preclinici di sicurezza.** Studi di tossicità riproduttiva hanno mostrato che l'ivabradina non ha nessun effetto sulla fertilità di ratti maschi e femmine. Quando animali gravidi sono stati trattati durante l'organogenesi con dosaggi vicini a quelli terapeutici, si è osservata una più alta incidenza di feti con difetti cardiaci nei ratti e un piccolo numero di feti con ectrodattilia nei conigli. In cani trattati con ivabradina (dosi di 2, 7 o 24 mg/kg/die) per un anno, sono state osservate variazioni reversibili della funzione retinica, che però non erano associate a danni alle strutture oculari. Questi dati sono coerenti con gli effetti farmacologici dell'ivabradina e sono da attribuire alla sua interazione con la corrente I_h attivata in iperpolarizzazione, presente nella retina, e che condivide una ampia omologia con la corrente pacemaker cardiaca I_f . Altri studi a dosi ripetute a lungo termine e studi di cancerogenesi non hanno evidenziato alcun cambiamento di rilevanza clinica. **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE. 6.1. Elenco degli eccipienti.** Nucleo. Lattosio monoidrato Magnesio stearato (E470B) Amido di mais Maltodestrina Silice colloidale anidra (E551) Film di rivestimento. Ipromellosa (E464) Titanio diossido (E171) Macrogol 6000 Glicerolo (E422) Magnesio stearato (E470B) Ossido di ferro giallo (E172) Ossido di ferro rosso (E172). **6.2. Incompatibilità.** Non pertinente. **6.3. Periodo di validità.** 3 anni. **6.4. Precauzioni particolari per la conservazione.** Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione. **6.5. Natura e contenuto del contenitore.** Blister Alluminio/PVC contenuto in scatole di cartone. Confezioni con calendario contenenti 14, 28, 56, 84, 98, 100 o 112 compresse rivestite con film. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate. **6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento.** Nessuna istruzione particolare. **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO.** Les Laboratoires Servier 22 rue Garnier 92200 Neuilly-sur-Seine Francia **8. NUMERO (I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO.** AIC n. 037061088/E AIC n. 037061090/E AIC n. 037061102/E AIC n. 037061114/E AIC n. 037061126/E AIC n. 037061138/E AIC n. 037061140/E. **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE.** 25/10/2005. **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO.** 06/03/2007. Procoralan è dispensato a carico del SSN in classe A-PHT con ricetta ripetibile su diagnosi e PT da parte delle strutture di cardiologia ospedaliere o territoriali, convenzionate con il SSN, sulla base di una scheda informatica da compilare a cura dello specialista secondo le indicazioni pubblicate sul sito <http://monitoraggio-farmaci.agenziafarmaco.it/>. Prezzo al pubblico: € 78,56.

MICARDIS 80

Telmisartan 80 mg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Micardis 80 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene l'elenco completo del telmisartan 80 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse. Compresse bianche, oblunghe con il codice 52H impresso su un lato ed il logo dell'azienda impresso sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche. Trattamento dell'ipertensione essenziale. **4.2 Posologia e modo di somministrazione. Adulti.** La dose generalmente efficace è di 40 mg una volta al giorno. Alcuni pazienti possono trarre già beneficio dalla dose di 20 mg una volta al giorno. Nei casi in cui non viene raggiunto il controllo pressorio, la dose di telmisartan può essere aumentata fino ad un massimo di 80 mg una volta al giorno. In alternativa, il telmisartan può essere impiegato in associazione con diuretici tiazidici, come l'idroclorotiazide, con il quale è stato dimostrato un effetto additivo in termini di riduzione della pressione, con l'associazione a telmisartan. Qualora si prenda in considerazione un aumento di dosaggio, si deve tenere presente che il massimo effetto antipertensivo si ottiene generalmente 4-8 settimane dopo l'inizio del trattamento (vedere paragrafo 5.1). **Insufficienza renale:** per i pazienti con insufficienza renale lieve o moderata non è necessario modificare la posologia. L'esperienza in pazienti con grave insufficienza renale o in emodialisi è limitata. In questi pazienti è raccomandata una dose iniziale più bassa pari a 20 mg (vedere paragrafo 4.4). **Insufficienza epatica:** nei pazienti con insufficienza epatica lieve o moderata la dose non deve essere maggiore di 40 mg una volta al giorno (vedere paragrafo 4.4). **Anziani.** Non è necessario modificare la dose. **Bambini e adolescenti.** L'uso di Micardis non è raccomandato nei bambini al di sotto di 18 anni a causa della mancanza di dati sulla sicurezza e sull'efficacia. **4.3 Controindicazioni.** • Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti (vedere paragrafo 6.1). • Secondo e terzo trimestre di gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 4.6). • Ostruzioni alle vie biliari. • Insufficienza epatica grave. **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego.** **Insufficienza epatica:** Micardis non deve essere somministrato a pazienti con colestasi, ostruzioni alle vie biliari o grave insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.3) in quanto telmisartan è principalmente eliminato nella bile. Per questi pazienti è prevedibile una clearance epatica ridotta per telmisartan. Micardis deve essere utilizzato solamente con cautela in pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata. **Iipertensione renovascolare:** Nei pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria renale afferente al singolo rene funzionante, trattati con un farmaco che influenza il sistema renina-angiotensina-aldosterone, c'è un aumentato rischio di ipotensione grave ed insufficienza renale. **Insufficienza renale e trapianto renale:** Quando Micardis è somministrato a pazienti con disfunzioni renali, si raccomanda un controllo periodico dei livelli sierici di potassio e di creatinina. Non ci sono dati riguardo la somministrazione di Micardis in pazienti sottoposti di recente a trapianto renale. **Iipovolemia intravascolare:** Nei pazienti con deplezione di sodio e/o ipovolemia causata da dosi elevate di diuretici, diete con restrizione di sale, diarrea o vomito, si potrebbe verificare ipotensione sintomatica, specialmente dopo la prima dose. Tali condizioni vanno corrette prima di iniziare il trattamento con Micardis. Deplezione di sodio e/o ipovolemia devono essere corrette prima di iniziare il trattamento con Micardis. **Altre condizioni con stimolazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone:** Nei pazienti il cui tono vascolare e la funzione renale dipendono principalmente dall'attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone (es. pazienti con grave insufficienza cardiaca congestizia o affetti da malattie renali, inclusa la stenosi dell'arteria renale), il trattamento con farmaci che influenzano questo sistema è stato associato ad ipotensione acuta, iperazotemia, oliguria o, raramente, insufficienza renale acuta (vedere paragrafo 4.8). **Aldosteronismo primario:** I pazienti con aldosteronismo primario generalmente non rispondono a farmaci antipertensivi che agiscono tramite l'inibizione del sistema renina-angiotensina. Quindi, si sconsiglia l'utilizzo di telmisartan. **Stenosi della valvola aortica e mitrale, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva:** Come per altri vasodilatatori, si consiglia particolare cautela nei pazienti affetti da stenosi della valvola aortica o mitrale o cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva. **Iperpotassiemia:** L'uso di medicinali che influenzano il sistema renina-angiotensina-aldosterone può causare iperpotassiemia. Nei pazienti anziani, nei pazienti con insufficienza renale, nei pazienti diabetici, nei pazienti contestualmente trattati con altri medicinali che possono aumentare i livelli di potassio e/o nei pazienti con eventi intercorrenti, l'iperpotassiemia può essere fatale. Prima di considerare l'uso concomitante di medicinali che influiscono sul sistema renina-angiotensina-aldosterone deve essere valutato il rapporto tra il rischio e il beneficio. I principali fattori di rischio che devono essere presi in considerazione per l'iperpotassiemia sono: • Diabete mellito, compromissione renale, età (> 70 anni). • Associazione con uno o più medicinali che influiscono sul sistema renina-angiotensina-aldosterone e/o integratori di potassio. Medicinali o classi terapeutiche di medicinali che possono provocare iperpotassiemia sono: sostitutivi salini contenenti potassio, diuretici risparmiatori di potassio, ACE-inibitori, antagonisti dei recettori dell'angiotensina II, farmaci antinfiammatori non steroidei (inclusi gli inibitori COX-2 selettivi), eparina, immunosoppressori (ciclosporina o tacrolimus), trimetoprim. • Eventi intercorrenti, in particolare disidratazione, scompenso cardiaco acuto, acidosi metabolica, peggioramento della funzionalità renale, improvviso peggioramento delle condizioni renali (come infezioni), lisi

cellulare (come ischemia acuta dell'arto, rabdomiolisi, trauma esteso). Nei pazienti a rischio si raccomanda uno stretto controllo del potassio sierico (vedere paragrafo 4.5). **Sorbitolo:** La dose giornaliera raccomandata di Micardis 80 mg contiene 338 mg di sorbitolo. I pazienti con anamnesi di intolleranza ereditaria al fruttosio non devono assumere Micardis. **Altro:** Come osservato per gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitori), telmisartan e altri antagonisti dell'angiotensina sono apparentemente meno efficaci nel ridurre la pressione sanguigna nei pazienti di colore rispetto ai pazienti non di colore, forse a causa della maggior prevalenza di stati caratterizzati da un basso livello di renina nella popolazione di colore affetta da ipertensione. Come con qualsiasi agente antipertensivo, un'eccessiva diminuzione della pressione in pazienti con cardiopatia ischemica o patologia cardiovascolare ischemica potrebbe causare infarto del miocardio o ictus. **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione.** Sono stati effettuati studi di interazione solo negli adulti. Prodotti medicinali o classi terapeutiche di prodotti medicinali che possono provocare iperpotassiemia sono: sostitutivi salini contenenti potassio, diuretici risparmiatori di potassio, ACE-inibitori, antagonisti dei recettori dell'angiotensina II, farmaci antinfiammatori non steroidei (inclusi gli inibitori COX-2 selettivi), eparina, immunosoppressori (ciclosporina o tacrolimus), trimetoprim. L'insorgenza della iperpotassiemia dipende dall'associazione di fattori di rischio. Il rischio aumenta nel caso di associazione dei trattamenti sopra elencati. Il rischio è particolarmente elevato nel caso di combinazione con diuretici risparmiatori di potassio e di sostitutivi salini contenenti potassio, mentre l'associazione ad esempio, con ACE-inibitori o FANS è meno pericolosa purché si osservino strettamente le precauzioni per l'uso. **Uso concomitante non raccomandato. Diuretici risparmiatori di potassio o integratori di potassio:** Gli antagonisti recettoriali dell'angiotensina II (AIIA) attenuano la perdita di potassio indotta dal diuretico. I diuretici risparmiatori di potassio quali spironolattone, eplerenone, triamterene o amiloride, integratori di potassio o sostitutivi salini contenenti potassio possono portare ad un significativo aumento del potassio sierico. Se l'uso concomitante è indicato a causa di documentata ipopotassiemia, devono essere somministrati con cautela ed i livelli di potassio sierico devono essere monitorati frequentemente. **Litio:** Aumenti reversibili delle concentrazioni di litio nel siero e tossicità sono stati riportati durante la somministrazione concomitante di litio con gli inibitori dell'enzima che converte l'angiotensina e raramente con gli antagonisti dell'angiotensina II. Se l'uso dell'associazione si dimostrasse necessaria, si raccomanda un attento monitoraggio dei livelli sierici del litio. **Uso concomitante che richiede cautela. Farmaci antinfiammatori non steroidei:** I FANS (cioè l'acido acetilsalicilico a dosaggio antinfiammatorio, inibitori dei COX-2 e FANS non selettivi) possono ridurre l'effetto antipertensivo degli antagonisti dell'angiotensina II. In alcuni pazienti con funzionalità renale compromessa (come pazienti disidratati o pazienti anziani con funzionalità renale compromessa) la co-somministrazione di antagonisti dell'angiotensina II e di agenti che inibiscono la ciclo-ossigenasi può indurre un ulteriore deterioramento della funzionalità renale, inclusa insufficienza renale acuta che è solitamente reversibile. Pertanto la co-somministrazione deve essere effettuata con cautela, soprattutto agli anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e deve essere considerato il monitoraggio della funzionalità renale dopo l'inizio della terapia concomitante e quindi periodicamente. **Diuretici (tiazide o diuretici dell'ansa):** Un precedente trattamento con elevati dosaggi di diuretici può portare ad una deplezione dei liquidi ed a un rischio di ipotensione quando si inizi la terapia con telmisartan. **Uso concomitante da prendere in considerazione. Altri agenti antipertensivi:** L'effetto ipotensivo di telmisartan può essere incrementato dall'uso concomitante di altri medicinali antipertensivi. Sulla base delle loro caratteristiche farmacologiche ci si può aspettare che i seguenti farmaci possano potenziare gli effetti ipotensivi di tutti gli antipertensivi incluso telmisartan: baclofenac, amifostina. Inoltre l'ipotensione ortostatica può essere aggravata da alcol, barbiturici, narcotici o antidepressivi. **Corticosteroidi (per via sistemica):** Riduzione dell'effetto antipertensivo. **4.6 Gravidanza e allattamento. Uso durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3).** Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso di Micardis in donne in gravidanza. Gli studi condotti su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Studi preclinici non indicano effetto teratogeno, ma hanno mostrato fetotossicità. Pertanto, come misura precauzionale, telmisartan preferibilmente, non dovrebbe essere utilizzato durante il primo trimestre di gravidanza. Prima di pianificare una gravidanza si deve passare ad un adeguato trattamento alternativo. Nel secondo e terzo trimestre, i farmaci che agiscono direttamente sul sistema renina-angiotensina possono causare danni e anche la morte del feto (vedere paragrafo 5.3); quindi, telmisartan è controindicato nel secondo e nel terzo trimestre di gravidanza. In caso sia accertata una gravidanza, telmisartan deve essere sospeso il più presto possibile. **Uso durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3).** Telmisartan è controindicato durante l'allattamento, poiché non è noto se venga escreto nel latte umano. **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.** Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Comunque, quando si guidano veicoli o si utilizzano macchinari, bisogna tenere presente che con la terapia antipertensiva potrebbero occasionalmente verificarsi sonnolenza e vertigini. **4.8 Effetti indesiderati.** L'incidenza complessiva degli eventi avversi riportati con telmisartan (41,4%) era solitamente confrontabile a quella riportata con il placebo (43,9%) nel corso di studi clinici controllati. L'incidenza degli eventi avversi non era dose-correlata e non era correlata al sesso, all'età o alla razza dei pazienti. Le seguenti reazioni avverse al farmaco sono state raccolte da tutti gli studi clinici e includono 5.788 pazienti ipertesi trattati con telmisartan. Le reazioni avverse sono state classificate per frequenza ricorrendo alla seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$). All'interno di ogni raggruppamento di frequenza, le reazioni avverse sono elencate in ordine decrescente di gravità. **Infezioni e infestazioni.** Comune: Sintomi di infezioni (es. Infezioni del tratto urinario inclusa cistite), infezioni del tratto respiratorio superiore incluse faringite e sinusite. **Disturbi psichiatrici:** Non Comune: Ansia. **Patologie dell'occhio:** Non comune: Disturbo visivo. **Patologie dell'orecchio e del labirinto:** Non Comune: Vertigini. **Patologie gastrointestinali:** Comune: Dolore addominale, diarrea, dispepsia. Non comune: Secchezza delle fauci, flatulenza. Raro:

Disturbo gastrico **Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:** Comune: Eczema. Non comune: Iperidrosi. **Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:** Comune: Artralgia, dolore alla schiena (es. sciatica), spasmi muscolari o dolori alle estremità, mialgia. Non comune: Tendinite. **Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:** Comune: Dolore toracico, malattia simil-influenzale. Inoltre, dall'introduzione sul mercato di telmisartan, sono stati riportati casi di eritema, prurito, sincope, insonnia, depressione, vomito, ipotensione, (inclusa ipotensione ortostatica), bradicardia, tachicardia, funzionalità epatica alterata, disturbi epatici, compromissione renale inclusa insufficienza renale acuta (vedere paragrafo 4.4), iperpotassemia, dispnea, anemia, eosinofilia, trombocitopenia, astenia e mancanza di efficacia. La frequenza di questi effetti non è nota. Come con altri antagonisti dell'angiotensina II sono stati riportati rari casi di edema angioneurotico, orticaria e altri eventi collegati. **Dati chimico-clinici.** Raramente, si è osservato una diminuzione di emoglobina o un aumento di acido urico nel sangue, che si sono verificati più spesso durante il trattamento con telmisartan che con placebo. Durante il trattamento con telmisartan sono stati osservati aumenti della creatinina o degli enzimi epatici, ma queste variazioni nei valori chimico-clinici si sono verificate con una frequenza simile o inferiore rispetto al placebo. Inoltre dall'introduzione sul mercato di telmisartan, sono stati riportati casi di aumento di creatine fosfochinasi (CPK) nel sangue. **4.9 Sovradosaggio.** Le manifestazioni più probabili legate al sovradosaggio di telmisartan sono ipotensione e tachicardia; può verificarsi anche bradicardia. Telmisartan non viene rimosso dall'emodialisi. Il paziente deve essere strettamente controllato e il trattamento deve essere sintomatico e di supporto. Il trattamento dipende dal tempo trascorso dall'ingestione e dalla gravità dei sintomi. Le misure suggerite includono induzione di emesi e/o lavanda gastrica. Il carbone attivo può essere utile nel trattamento del sovradosaggio. I livelli degli elettroliti sierici e della creatinina dovrebbero essere controllati frequentemente. Nel caso di ipotensione, il paziente dovrebbe essere posto in posizione supina e sali e fluidi dovrebbero essere reintegrati rapidamente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche. Categoria farmacoterapeutica: antagonisti dell'angiotensina II, codice ATC C09CA07. Telmisartan è un antagonista recettoriale dell'angiotensina II (tipo AT₁) specifico ed efficace per via orale. Telmisartan spiazza con un'elevata affinità l'angiotensina II dal suo sito di legame con il recettore di sottotipo AT₁, responsabile dei ben noti effetti dell'angiotensina II. Telmisartan non mostra alcuna attività agonista parziale per il recettore AT₁. Telmisartan si lega selettivamente con il recettore AT₁. Tale legame è di lunga durata. Telmisartan non mostra una rilevante affinità per altri recettori, compresi l'AT₂ e altri recettori AT meno caratterizzati. Non sono noti il ruolo funzionale di questi recettori né l'effetto della loro possibile sovrastimolazione da parte dell'angiotensina II, i cui livelli sono aumentati dal telmisartan. Telmisartan determina una diminuzione nei livelli plasmatici di aldosterone. Telmisartan non inibisce la renina plasmatica umana né blocca i canali ionici. Telmisartan non inibisce l'enzima di conversione dell'angiotensina (chinnasi II), enzima che degrada anche la bradichinina. Quindi non è atteso un potenziamento degli eventi avversi mediati dalla bradichinina. Nell'uomo, una dose di 80 mg di telmisartan determina un'inibizione quasi completa dell'aumento pressorio indotto dall'angiotensina II. L'effetto inibitorio si protrae per 24 ore ed è ancora misurabile fino a 48 ore. L'attività antipertensiva inizia a manifestarsi entro 3 ore dalla somministrazione della prima dose di telmisartan. La massima riduzione dei valori pressori si ottiene generalmente dopo 4-8 settimane dall'inizio del trattamento e viene mantenuta nel corso della terapia a lungo termine. L'effetto antipertensivo si protrae costantemente per 24 ore dopo la somministrazione e include le ultime 4 ore prima della successiva somministrazione, come dimostrato dalle misurazioni continue nelle 24 ore della pressione sanguigna. Ciò è confermato dal fatto che il rapporto tra le concentrazioni minime e massime di telmisartan negli studi clinici controllati verso placebo rimane costantemente superiore all'80% dopo una dose di 40 mg e 80 mg. C'è un apparente trend per una relazione tra la dose e il tempo di ritorno ai valori basali della pressione sanguigna sistolica. Da questo punto di vista, i dati che riguardano la pressione sanguigna diastolica non sono invece consistenti. Nei pazienti ipertesi il telmisartan riduce la pressione sia sistolica che diastolica senza influire sulla frequenza cardiaca. Non è ancora stato definito il contributo dell'effetto diuretico e natriuretico del farmaco alla sua efficacia ipotensiva. L'efficacia antipertensiva di telmisartan è paragonabile a quella di farmaci rappresentativi di altre classi di antipertensivi (dimostrata negli studi clinici che hanno confrontato telmisartan con amlodipina, atenololo, enalapril, idroclorotiazide e lisinopril). Dopo una brusca interruzione del trattamento con telmisartan, la pressione sanguigna ritorna gradualmente ai valori preesistenti durante un periodo di diversi giorni, senza comportare un effetto rebound. Negli studi clinici l'incidenza di tosse secca è risultata significativamente inferiore nei pazienti trattati con telmisartan che in quelli trattati con ACE-inibitori. Attualmente non sono noti gli effetti di telmisartan sulla mortalità e sulla morbilità cardiovascolare. **5.2 Proprietà farmacocinetiche. Assorbimento:** L'assorbimento di telmisartan è rapido, sebbene la frazione assorbita sia variabile. La biodisponibilità assoluta del telmisartan è mediamente del 50% circa. Quando telmisartan viene assunto con il cibo, la riduzione dell'area sotto la curva delle concentrazioni plasmatiche/tempo ($AUC_{0-\infty}$) di telmisartan varia tra il 6% (dose di 40 mg) e il 19% circa (dose di 160 mg). Dopo 3 ore dalla somministrazione le concentrazioni plasmatiche risultano simili sia che il telmisartan venga assunto a digiuno che con un pasto. Non si ritiene che la lieve riduzione nell' AUC causi una riduzione dell'efficacia terapeutica. Non c'è una relazione lineare tra dosi e livelli plasmatici. La C_{max} e, in misura minore, l' AUC aumentano in modo non proporzionale a dosi superiori a 40 mg. Sono state osservate differenze di concentrazioni plasmatiche tra i sessi, nelle donne C_{max} e AUC erano rispettivamente 3 e 2 volte superiori rispetto agli uomini. **Distribuzione:** Il telmisartan è fortemente legato alle proteine plasmatiche (> 99,5%), in particolare all'albumina e alla glicoproteina acida alfa-1. Il volume medio di distribuzione allo stato stazionario (V_{dss}) è di circa 500 litri. **Metabolismo:** Il telmisartan è metabolizzato mediante coniugazione a glucuronide. Non è stata dimostrata un'attività farmacologica per il coniugato. **Eliminazione:** Telmisartan mostra una cinetica di

decadimento biesponenziale con un'emivita terminale di eliminazione superiore alle 20 ore. La concentrazione plasmatica massima, (C_{max}), e, in misura minore, l'area sotto la curva delle concentrazioni plasmatiche/tempo, ($AUC_{0-\infty}$), aumentano in misura non proporzionale alla dose. Quando il telmisartan viene assunto alle dosi consigliate non si evidenzia un accumulo rilevante dal punto di vista clinico. Le concentrazioni plasmatiche sono superiori nella donna rispetto all'uomo, ma ciò non influisce in modo rilevante sull'efficacia. In seguito alla somministrazione orale (ed endovenosa), il telmisartan viene escreto quasi esclusivamente con le feci, soprattutto in forma immodificata. L'escrezione urinaria cumulativa è inferiore all'1% della dose. La clearance plasmatica totale (Cl_{tot}) è elevata (ca. 1.000 ml/min) se confrontata al flusso plasmatico epatico (ca. 1.500 ml/min). **Popolazioni speciali. Pazienti anziani:** La farmacocinetica del telmisartan non differisce nei pazienti anziani rispetto ai soggetti giovani. **Pazienti con disfunzioni renali:** Nei pazienti con disfunzioni renali da lievi a moderate e gravi è stato osservato un raddoppio delle concentrazioni plasmatiche. Tuttavia, nei pazienti con insufficienza renale in dialisi sono state osservate concentrazioni plasmatiche inferiori. Nei pazienti affetti da insufficienza renale il telmisartan è fortemente legato alle proteine plasmatiche e non può essere eliminato con la dialisi. Nei pazienti con disfunzioni renali l'emivita di eliminazione non varia. **Pazienti con disfunzioni epatiche:** Negli studi di farmacocinetica in pazienti con insufficienza epatica è stato osservato un aumento nella biodisponibilità assoluta fino a quasi il 100%. Nei pazienti con disfunzioni epatiche l'emivita di eliminazione non varia. **5.3 Dati preclinici di sicurezza.** Negli studi preclinici di tollerabilità e sicurezza, dosi tali da determinare un'esposizione confrontabile a quella del range di dosi da impiegarsi nella terapia clinica hanno causato una riduzione dei parametri eritrocitari (eritrociti, emoglobina, ematocrito), alterazioni nell'emodinamica renale (aumento di azotemia e creatininemia) e un aumento nella potassiemia in animali normotesi. Nel cane sono state osservate dilatazione ed atrofia dei tubuli renali. Nel ratto e nel cane sono state osservate inoltre lesioni della mucosa gastrica (erosioni, ulcere o infiammazioni). Questi effetti indesiderati farmacologicamente mediati, come evidenziato dagli studi preclinici con ACE-inibitori e antagonisti dell'angiotensina II, si possono prevenire somministrando supplementi salini orali. In entrambe le specie sono stati osservati aumento dell'attività della renina plasmatica e ipertrofia/ipertrofia delle cellule iuxtaglomerulari renali. Tali alterazioni, anch'esse un effetto di tutta la classe degli ACE-inibitori e di altri antagonisti dell'angiotensina II, non sembrano avere significato clinico. Non vi è alcuna evidenza di effetto teratogeno ma studi preclinici hanno mostrato un potenziale rischio di telmisartan nello sviluppo postnatale della prole: minore peso corporeo, apertura ritardata degli occhi, mortalità più elevata. Non vi è stata alcuna evidenza di mutagenesi, né di attività clastogena rilevante negli studi in vitro né di cancerogenicità nel ratto e nel topo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti. Povidone (K25), meglumina, sodio idrossido, sorbitolo (E420), magnesio stearato. **6.2 Incompatibilità.** Non pertinente. **6.3 Periodo di validità.** 4 anni. **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione.** Conservare nella confezione originale per tenerlo al riparo dall'umidità. **6.5 Natura e contenuto del contenitore.** 14 compresse. 28 compresse. 30 compresse. 56 compresse. 84 compresse. 90 compresse. 98 compresse. Blister in poliammide/alluminio/PVC. 28 x 1 compresse. Blister in poliammide/alluminio/PVC blister divisibile per dose unitaria. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate. **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento.** Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Boehringer Ingelheim International GmbH. Binger Strasse 173.
D-55216 Ingelheim / Rhein Germania.

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/98/090/005 (14 compresse). EU/1/98/090/006 (28 compresse). EU/1/98/090/007 (56 compresse). EU/1/98/090/008 (98 compresse). EU/1/98/090/014 (28 x 1 compresse). EU/1/98/090/016 (84 compresse). EU/1/98/090/020 (90 compresse). EU/1/98/090/018 (30 compresse).

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 16 dicembre 1998. Data dell'ultimo rinnovo: 16 dicembre 2003.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

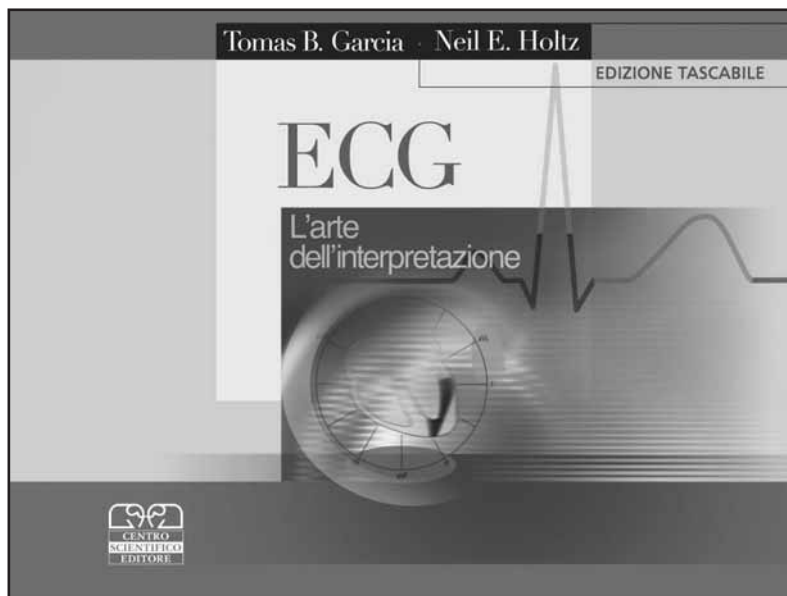
5 marzo 2007.

CLASSE A

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica
€ 28,72

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell' Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.emea.europa.eu/>.





Thomas B. Garcia
Neil E. Holtz

ECG

L'arte dell'interpretazione

Edizione tascabile

Il **testo di elettrocardiografia** più diffuso al mondo.
Tutto a colori. Ora anche in **edizione tascabile.**

- Imparare a interpretare un elettrocardiogramma passo per passo
- Esempi reali!
- Metodo didattico progressivo

Un testo introduttivo e allo stesso tempo completo sull'ECG a 12 derivazioni, pensato per i principianti che non hanno ancora alcuna conoscenza di elettrocardiografia e vogliono avere una base per iniziare a interpretare gli ECG.

Due sezioni: la prima parte fornisce i concetti basilari per la comprensione delle diverse componenti di un ECG; la seconda parte introduce all'interpretazione dei tracciati ECG a 12 derivazioni e delle strisce di ECG.

GLI AUTORI

I due Autori vantano anni di esperienza nell'insegnamento dell'ECG e della rianimazione cardiaca: Thomas B. Garcia, Emergency Department del Brigham and Women's Hospital di Boston, Emory Medical School di Atlanta; Neil E. Holtz, Emergency Medical Training Academy di Loganville, Georgia.

CARATTERISTICHE EDITORIALI

Brossura in formato: 12,6 × 16,6 cm
Pagine: 264
Prezzo: 16,00 euro
ISBN: 978-88-7640-811-3



Via Borgone, 57
10139 Torino
Tel. 011 385.36.56
Fax 011 385.32.44
E-mail: info@cse.it
Web: <http://www.cse.it>

MANUALE DI ACLS

A cura di American Heart Association

La nuova edizione del Manuale ACLS
include le più aggiornate informazioni tratte
dalle ultime Linee Guida sulla Rianimazione
Cardiopulmonare ed Emergenze Cardiovascolari
redatte dall'American Heart Association
in collaborazione con l'ILCOR
(Comitato Internazionale per la Rianimazione).

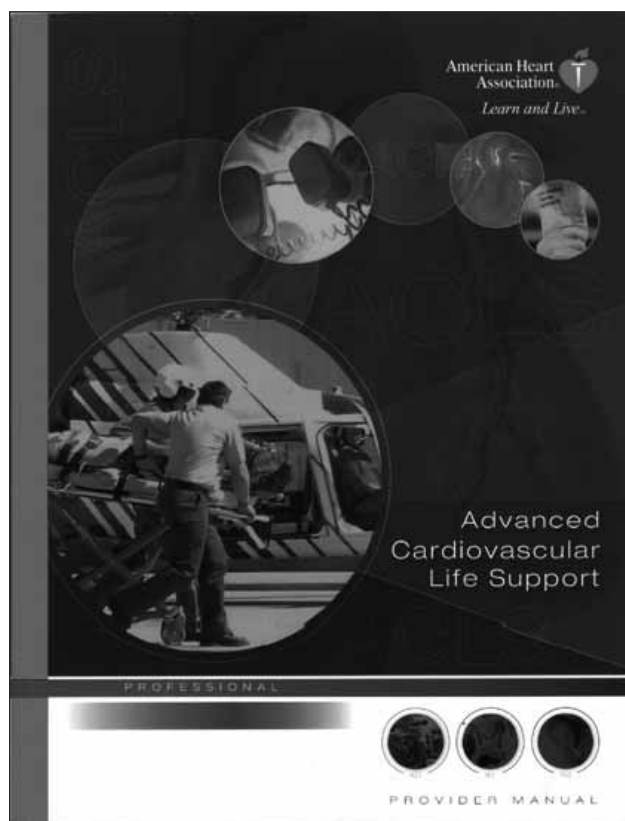
L'ACLS, supporto vitale cardiovascolare avanzato,
offre agli operatori sanitari linee guida e informazioni
aggiornate sulle tecniche di rianimazione in caso di
emergenze cardiovascolari quali arresto cardiaco,
fibrillazione ventricolare, asistolia, sindromi
coronariche acute, ictus.

Testo riccamente illustrato, con capitoli strutturati in
box di attenzione, flow-chart, tabelle riassuntive,
indicazioni di procedure da eseguire o evitare.

La nuova edizione del Manuale di ACLS è
principalmente rivolta agli operatori sanitari che
svolgono il corso come studenti.

CARATTERISTICHE EDITORIALI

Brossura in formato: 21 × 28 cm
Pagine: 148
Prezzo: 22,00 euro
ISBN: 978-88-7640-801-4



Edizione italiana a cura di

GIUSEPPE FRADELLA
Coordinatore Nazionale Corsi RCP ANMCO
Cardiologia Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Firenze

DANILO NEGLIA
Coordinatore Scientifico Corsi RCP ANMCO,
Responsabile ANMCO-AHA ITO - International Training
Organization - Istituto di Fisiologia Clinica - CNR Pisa



Via Borgone, 57
10139 Torino
Tel. 011 385.36.56
Fax 011 385.32.44
E-mail: info@cse.it
Web: <http://www.cse.it>