

Cardiologia Ambulatoriale

VOL. 17 N. 2 GIUGNO 2009

DIRETTORE RESPONSABILE

Sandro Fontana

COMITATO SCIENTIFICO

Ettore Antoncicchi

Ferruccio Berti

Vincenzo Carbone

Alberico Catapano

Salvatore Cocuzza

Antonio Curnis

Achille Dato

Giovanni Fumo

Francesco Furlanello

Luigi Mansi

Sebastiano Marra

Igor Monducci

Paolo Mormino

Vito Maurizio Parato

Stefano Nistri

Enrico Orsini

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

CDM Servizio Grafico, Torino

DIREZIONE E AMMINISTRAZIONE

Centro Scientifico Editore

Via Borgone, 57

10139 Torino

Tel. 011 3853656

Fax 011 3853244

E-mail: cse@cse.it

LA RIVISTA DELLE

ASSOCIAZIONI

REGIONALI

CARDIOLOGI

AMBULATORIALI

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

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

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

© by Centro Scientifico Editore S.r.l.

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

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

In attesa di registrazione al Tribunale di Torino.

Finito di stampare nel mese di luglio 2009.



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

Liguria
Giacomo Susco

Lombardia
Maurizio Marconi

Marche
Massimo Offidani

Piemonte
Damiano Casalucci

Puglia
Umberto Rizzo

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. 17 N. 2 GIUGNO 2009

LA RIVISTA DELLE

ASSOCIAZIONI

REGIONALI

CARDIOLOGI

AMBULATORIALI

EDITORIALI

59 CARDIOLOGIA FORENSE

Editoriale I

Salvatore Cocuzza

62 CARDIOLOGIA FORENSE

Editoriale II

Sandro Fontana

RASSEGNE

64 LA CARDIOMIOPATIA DIABETICA

G. Bittolo Bon, G. Fantin, F. Serafini

71 I DEFICIT ANABOLICI NELL'INSUFFICIENZA CARDIACA CRONICA: SIGNIFICATO PROGNOSTICO E PROSPETTIVE TERAPEUTICHE

A. Cittadini, A.M. Marra, M. Arcopinto, F. Calabrese

ARTICOLI ORIGINALI

78 CARDIOPATIA IPERTENSIVA: SEMPRE E SOLTANTO IPERTROFIA VENTRICOLARE SINISTRA? STUDIO OSSERVAZIONALE SU UNA POPOLAZIONE AFFERENTE A UN AMBULATORIO CARDIOLOGICO PER L'IPERTENSIONE ARTERIOSA

*A. Ferrero, M.T. Spinnler, R. Orsi, A. Di Capua,
F. Ferroni*

FARMACOLOGIA CLINICA

84 ANAGRELIDE E INIBITORI DELLE FOSFODIESTERASI

G. Tortorella, A. Tieghi, L. Gugliotta

CASO CLINICO

91 UN CASO CLINICO DI TACHICARDIA IN PAZIENTE EMATOLOGICO RISOLTO DALLA COLLABORAZIONE CON IL CARDIOLOGO

G. Tortorella, A. Tieghi, L. Gugliotta

ELETTROCARDIOGRAFIA

94 UN BLOCCO DI BRANCA EVANESCENTE

V. Carbone, G. Oreto

ECOCARDIOGRAFIA

97 UN CASO DI AMILOIDOSI CARDIACA

D. Sartorio, S. Pietralunga, C. Reverberi, A. Aldrovandi

CARDIOLOGIA FORENSE

100 NUOVI ORIENTAMENTI DELLA GIURISPRUDENZA SULLA RESPONSABILITÀ PROFESSIONALE DEL MEDICO: VERSO UNA RIAPERTURA DEL DIALOGO TRA DIRITTO E SCIENZA?

A. Balsamo

NORME PER GLI AUTORI

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

RUBRICHE

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

PREPARAZIONE DELL'ARTICOLO

Il manoscritto va organizzato come segue:

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

Bibliografia

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

ESEMPI:

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

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

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

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

ESEMPIO:

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

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

ESEMPIO:

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

Figure

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

Tabelle

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

I manoscritti vanno indirizzati a:

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

Cardiologia forense

Editoriale I

Salvatore Cocuzza

Consigliere ARCA Sicilia

Agli inizi del 2001, durante la mia attività medico-legale, mi capitò di imbartermi in un caso che vedeva come protagonista (inquisito) un collega cardiologo che, all'inizio della sua carriera, ebbe a prescrivere un antiaritmico a un ragazzo con frequenti crisi di tachicardia parossistica nell'intenzione di risolvere il problema, ma senza meditare che quel farmaco poteva causare serie complicanze che, purtroppo, puntualmente si verificarono causando un'ischemia cerebrale. Nei mesi che seguirono e che furono necessari per lo svolgimento e la conclusione dell'iter giudiziario, ebbi modo di conoscere bene il collega, di poterne carpire gli umori, le aspettative e, purtroppo, anche le preoccupazioni legate a quell'episodio clinico che dopo circa 2 anni aveva stravolto la vita di quel medico. Il caso si risolse favorevolmente per lui, ma da allora egli non ha ancora riacquisito quella serenità interiore che è fondamentale per un medico.

Mi resi conto, riflettendo, che il caso giudiziario, lungi dall'essere stato causato dal collega e lungi dall'essere caratterizzato da colpa medica, aveva trasformato la vita di quel giovane medico senza che la sentenza finale assolutoria avesse poi rasserenato in qualche modo le sue paure e i suoi timori. Il clamore mediatico dell'episodio, l'interesse, spesso morboso, dell'immaginario collettivo, le spese di giudizio affrontate e soprattutto la necessità di chiarire agli altri pazienti di non avere sbagliato hanno trasformato questo collega in un soggetto timoroso, pavido, polemico e molto spesso aggressivo sia al lavoro sia in ambito familiare. Questo episodio mi fece riflettere e arrivai alla conclusione che tale comportamento era comune a molti altri colleghi

che avevano avuto simili esperienze e che qualcosa era cambiato nello scenario della realtà medica.

Era cambiata la mentalità dei pazienti intesa come diverso modo di concepire il rapporto medico-paziente? O, piuttosto, era cambiata la classe medica trovatasi non più "protetta" dal paternalismo medico che aveva per molti anni evitato che un paziente denunciasse il medico? Erano cambiate le leggi divenute più rigide e meno indulgenti sull'operato del medico? Oppure era il medico che non era riuscito a percepire i cambiamenti della società e quindi del suo ruolo all'interno di essa? Mi resi conto che era necessario che il medico capisse a fondo qual era il suo ruolo nel rapporto medico-paziente e se alcuni atteggiamenti o comportamenti anomali fossero da modificare.

Nel 2002, grazie all'incoraggiamento di alcuni colleghi dell'ARCA e in primo luogo del suo presidente Giovanni Zito e di Achille Dato, nonché grazie a un'intuizione di Massimo Piccioni, mio attuale Coordinatore Generale medico-legale, si decise che fossero maturi i tempi per creare i presupposti per trattare molte tematiche legali legate alla professione del cardiologo, creando quella che è oggi a tutti gli effetti una branca della medicina legale: la cardiologia forense. Quell'anno, infatti, a Piazza Armerina, con un convegno appositamente organizzato, fu iniziato questo percorso di ricerca e di studio che ci ha portato a comprendere meglio il ruolo del cardiologo all'interno del rapporto medico-paziente e le intrinseche responsabilità che il ruolo professionale stesso occupa all'interno di un più globale rapporto contrattuale fondato sulla fiducia reciproca, ma non solo.

L'ARCA, fin dal 2003, durante i suoi Congressi nazionali e regionali, ha creduto in questo percorso riservando ogni anno una sessione plenaria dedicata alla cardiologia forense, una costante sessione sulla rivista e numerose riunioni dedicate a queste tematiche.

Quest'anno, al X Congresso tenutosi a Sorrento, si è voluto rivisitare il lavoro svolto e su consiglio di Sandro Fontana, Direttore scientifico di Cardiologia ambulatoriale, si è deciso di pubblicare una monografia dal titolo *La responsabilità professionale del cardiologo*, edita da Centro Scientifico Editore, che raccoglie i lavori pubblicati dal 2002 al 2008 su tematiche forensi. Il testo non ha rappresentato una raccolta asettica di lavori scientifici sul tema della responsabilità del cardiologo, quanto un modo per rivisitare una crescita culturale fatta di dubbi, di certezze o di mezze certezze, con il solo scopo di far prendere coscienza che la professione del cardiologo e del medico in generale non è pervasa solo di "diagnosi e terapie", ma anche di rapporti etici, deontologici e legali tra il cittadino che affida la sua salute al sanitario e quest'ultimo che, per legge, è tenuto a dare risposte e a preservare la salute dello stesso.

In questo percorso formativo si è assistito alla collaborazione di decine di figure professionali (medici legali, avvocati, cardiologi, magistrati) che ci hanno trasmesso la loro esperienza e ci hanno insegnato quanto siano cambiati i tempi in cui il medico era signore e padrone della salute dell'individuo. Tale sforzo non è stato finalizzato a censurare l'operato medico, quanto piuttosto a indicare un modello di comportamento scientifico e deontologico ormai necessario e non più rimandabile in una società che ha preso coscienza della propria autonomia e individualità più di quanto il medico pensi.

Il rapporto medico-paziente è cambiato e cambia ancora con una velocità impressionante perché cambiano la società e la coscienza della gente. L'esigenza di salute, della buona salute, è esigenza ormai non più rimandabile ed è il medico che deve adeguarsi a tale trasformazione. Sembrerebbe apparentemente che solo al medico spetti "adeguarsi". Direi che lo sforzo debba essere complessivo e, nella sua globalità, prevedere un diverso atteggiamento da parte della magistratura (che, paradossalmente, è quella che è cambiata di più

negli ultimi anni), da parte del paziente, spesso ammaiato da facili e consistenti risarcimenti, e da parte dei mass media, spesso pronti a sollevare il clamore mediatico sui cosiddetti fatti di "malasanità". Tuttavia, è il medico il vero *faber* delle sue fortune (o sfortune); egli deve essere cosciente che la "scienza" da lui applicata è in continuo divenire, è dinamica ed è veloce nella sua evoluzione soprattutto nei Paesi "ricchi" in cui viviamo. Il cittadino è informato di questa positiva evoluzione e pretende (spesso sbagliando) di arrivare quasi all'immortalità non accettando gli errori del medico o quelli che egli considera errori.

Ma non è tutto. La società moderna necessita e pretende professionisti aggiornati e competenti, oltre che deontologicamente corretti, ma è altrettanto giusto che il medico pretenda la correttezza nel rapporto con il proprio paziente e che non è solo il paziente ad avere ragione nell'immaginario collettivo. Tale incongruenza ha portato e porta al fiorire di associazioni legali indirizzate alla "trattazione" di casi di malasanità spesso composte da mediocri legali e ancora più mediocri medici, che magari si arrogano la prerogativa di essere inseriti nel novero dei medici legali solo perché hanno trattato in maniera disinvolta e approssimativa casi pervasi di sofferenza morale cavalcando quindi rancori, aspettative e richieste che nulla hanno a che fare con il normale e corretto rapporto tra medico e paziente.

In questi anni ci si è prefissi di far ragionare il cardiologo, di metterlo di fronte a una realtà che è cambiata, ma soprattutto di affrontare la quotidianità clinica con serenità, dignità e professionalità pensando che la professione, proprio perché autorizzata e legittimata dalle leggi, deve confrontarsi giornalmente con le esigenze pratiche del singolo paziente in modo da realizzare un rapporto "paritario" tra queste figure tanto dissimili tra loro, ma unificate dalla gestione della salute e con il consenso fiduciario. Spero che questo cammino intrapreso continui e serva sempre più soprattutto a migliorarci, affrontando le contrarietà "legali" che certamente toccheranno tutti i medici tenuto conto del lungo periodo dedicato alla professione.

Ringrazio quanti hanno creduto in questo percorso e primi fra tutti Sandro Fontana, Direttore Responsabile della rivista *Cardiologia ambulatoriale*, Giovanni Zito,

Presidente dell'ARCA, e Achille Dato, oggi Direttore del Centro Studi, ma ancor prima mio fraterno amico, che hanno sempre incoraggiato ogni iniziativa tesa al miglioramento e all'educazione delle tematiche forensi sulla rivista e sulla neonata collana di cardiologia forense a cui l'ARCA ritiene di affidare un ruolo di

ausilio alla pratica clinica quotidiana. Ringrazio tutti coloro che con la loro professionalità e i loro contributi scientifici hanno con grande disponibilità offerto la loro collaborazione disinteressata ed entusiasta alla realizzazione di queste iniziative, che spero servano a tutti noi durante la nostra attività clinica quotidiana.

Cardiologia forense

Editoriale II

Sandro Fontana

Direttore scientifico

La nostra rivista, dal suo ultimo restyling, pubblica con regolarità, oltre ad articoli originali e rassegne, alcune rubriche che costituiscono non solo un gradito e atteso appuntamento con i nostri lettori, ma anche un tratto caratterizzante. Queste riguardano argomenti d'interesse quotidiano per i nostri associati, sono affidate a persone di grande competenza, che hanno sempre dimostrato grande puntualità nel fornire i loro contributi, gratificati unicamente dall'apprezzamento dei lettori.

La prima e più antica è quella di elettrocardiografia, gestita dal professor Oreto: l'elettrocardiogramma, contestuale alla visita medica, è ancora il cavallo di battaglia del cardiologo ambulatoriale. I casi proposti e la disamina degli stessi da parte del professor Oreto e dei suoi collaboratori hanno contribuito a mantenere elevato l'interesse e la significatività di questa antica metodica.

Un'altra rubrica molto seguita è quella di ecocardiografia, curata dal professor Reverberi, metodica irrinunciabile oggi per ogni cardiologo e sempre più significativa grazie ai progressi della tecnologia e all'esperienza acquisita.

L'importante rubrica affidata al professor Mansi, quella di Cardiologia nucleare, ha lo scopo di avvicinare i cardiologi ambulatoriali a questa sofisticata metodica, in grado di fornire dati funzionali, non diversamente acquisibili.

Grande apprezzamento ha poi ricevuto la rubrica di Cardiologia forense, curata dal 2003 dal dottor Cocuzza. Una delle ragioni del successo è senz'altro il fatto che spesso la valutazione cardiologica non è

solo una prestazione specialistica sottoposta al giudizio del malato, ma può essere fonte di valutazione medico-legale, in funzione di concessioni di benefici sociali, come invalidità civile, inabilità, inidoneità alla guida: è necessario quindi che il "cardiologo territoriale" conosca innanzitutto il fine a cui è destinata la prestazione e i parametri che dovrà fornire per una successiva valutazione medico-legale. Un'ulteriore ragione sta, come afferma Cocuzza, nel giustizialismo mediatico, nel facile ricorso al giudice quando il risultato dell'esame o del trattamento si discosta da quello atteso dal paziente. Ma c'è un'ulteriore ragione per spiegare l'apprezzamento, ed è l'alta qualità degli interventi, l'alto profilo giuridico, intellettuale ed etico dei magistrati che hanno emesso le sentenze, commentato i giudizi, spiegato le leggi che sono alla base. L'articolo che troverete in questo numero, che dobbiamo alla cortesia del dott. Antonio Balsamo, magistrato della Corte di Cassazione di Roma, riesamina i fondamenti giuridici dell'attività medica che, proprio perché finalizzata alla tutela della salute, un bene protetto dall'art. 32 della Costituzione, trova la propria base di legittimazione direttamente nelle norme costituzionali.

Quello della responsabilità medica è un settore in cui la giurisprudenza ha un ruolo preminente. Nella sua più recente evoluzione – scrive Antonio Balsamo nell'articolo – si stanno delineando nuovi equilibri destinati, con ogni probabilità, a riaprire il dialogo tra diritto e scienza, dialogo talora reso difficile a causa dell'autonomia dei due ambiti e forse anche da una certa inaffidabilità dimostrata in qualche caso dalla scienza.

Una novità importante è la nuova considerazione che la Corte di Cassazione, nella sentenza citata, attribuisce alla deontologia degli ordini professionali, che prefigura l'inquadramento medico-paziente nel contesto di un'alleanza terapeutica concordata. Il recepimento di questa novità è un'operazione culturale che richiederà tempo e sforzo bilaterale per una nuova visione della malattia, non più una qualunque alterazione psicofisica, ma quell'alterazione funzionale relata allo specifico intervento medico.

Ma l'analisi della problematica sulla responsabilità professionale non si ferma al valore del consenso dell'avente diritto, ma valuta anche il fattore più importante durante il processo per responsabilità professionale: il nesso causale. Tale "fattore terzo" ha subito, negli anni, diverse rivisitazioni, divenendo (io direi negli anni bui) un mero calcolo di probabilità, e anche di bassa probabilità, che purtroppo ha costretto ad assistere a condanne anche in base a scarse probabilità statistiche di accadimento. La sentenza Franzese del 2002

scardinò tale assunto e rese giustizia alla "quasi certa" realizzazione dell'evento lesivo per quel determinato comportamento che non si sarebbe realizzato se un qualunque professionista, con analoga preparazione, si fosse "ragionevolmente" comportato in maniera diversa evitando l'evento dannoso. Non più, quindi, un calcolo statistico ma, piuttosto, una probabilità di verifica vicina alla certezza "al di là di ogni ragionevole dubbio". L'accertamento della colpa viene dunque "personalizzato" in base agli eventi ma soprattutto in base alle cognizioni scientifiche del momento e da valutarsi da caso a caso in base al comportamento che avrebbe tenuto l'agente "modello" autore del fatto variegato in base alla specifica preparazione dello stesso.

In conclusione, mi sembra importante riflettere sull'evoluzione in atto della giurisprudenza; l'articolo che pubblichiamo è denso di considerazioni di grande interesse, che delineano una concezione della colpa medica in continuo divenire. Ne consiglio ai colleghi un'attenta lettura.

La cardiomiopatia diabetica

Diabetic cardiomyopathy

G. Bittolo Bon, G. Fantin, F. Serafini

*Dipartimento di Medicina Clinica, UO di Medicina Interna
Ospedale dell'Angelo, Venezia-Mestre*

Abstract

La cardiomiopatia diabetica è definita dalla presenza di disfunzione miocardica in assenza di malattia coronarica o ipertensione arteriosa. Il diabete si associa a profonde modifiche del metabolismo miocardico, caratterizzate prevalentemente da ridotto utilizzo del glucosio, ridotta ossidazione del lattato e aumentato utilizzo degli acidi grassi; queste alterazioni metaboliche mettono in moto una serie di stimoli adattativi che determinano deposito di collagene e fibrosi miocardica e si traducono in alterato rilasciamento del miocardio, proprio della disfunzione diastolica. Le iniziali alterazioni sembrano essere reversibili con un attento controllo metabolico, ma quando il processo si organizza diventano irreversibili e contribuiscono all'aumentato rischio di scompenso cardiaco nei pazienti diabetici, indipendentemente da comorbidità comuni quali malattia coronarica e ipertensione arteriosa. Sebbene lo stretto controllo glicemico e l'uso precoce degli antagonisti neuro-ormonali rimangano la base dell'approccio terapeutico, sono in fase di sviluppo nuovi agenti terapeutici in grado di intervenire sui processi fisiopatologici della cardiomiopatia diabetica.

Parole chiave: Cardiomiopatia diabetica; Alterazioni metaboliche; Scompenso cardiaco

Diabetic cardiomyopathy is the presence of myocardial dysfunction in the absence of coronary artery disease and hypertension. Diabetes is associated with profound changes in cardiac metabolism, characterized by diminished glucose utilization, diminished rates of lactate oxidation, and increased use of fatty acids; these metabolic changes trigger a series of maladaptive stimuli that result in collagen deposition and myocardial fibrosis, processes that are thought to be responsible for altered myocardial relaxation, characteristic of diastolic dysfunction. The initial changes appear reversible with tight metabolic control, but as the pathologic processes become organized, the alterations are irreversible and contribute to an excess risk of heart failure among diabetic patients independently of common comorbidities, such as coronary artery disease and hypertension. Although glycemic control and early administration of neurohormonal antagonists remain the cornerstones of therapeutic approaches, new therapeutic agents specifically targeting processes that lead to the pathophysiologic changes of diabetic cardiomyopathy are in the early stages of development.

Key words: Diabetic cardiomyopathy; Metabolic changes; Heart failure

Negli ultimi due decenni l'incidenza del diabete e quella dello scompenso cardiaco hanno raggiunto proporzioni epidemiche. Da tempo è noto che il diabete è un importante fattore di rischio di scompenso cardiaco, in gran parte come riflesso del suo pesante contributo alla malattia coronarica. Tuttavia, la frequenza dello scompenso raddoppia nei maschi e quintuplica nelle femmine con diabete, anche dopo correzione per età, pressione arteriosa, obesità, ipercolesterolemia e cardiopatia coronarica.¹ Dopo la prima descrizione autoptica di Rubler et al.² di una cardiopatia dilatativa in quattro diabetici con microangiopatia renale, in assenza di altre

cause comuni, negli ultimi tre decenni studi autoptici, clinici e sull'animale da esperimento hanno consentito di attribuire alla cardiomiopatia diabetica il rango di entità clinica distinta.³⁻⁶

Molti studi epidemiologici hanno dimostrato la presenza di un'associazione consistente tra diabete e rigidità e/o ipertrofia del miocardio, entrambe indipendenti dall'ipertensione.⁷⁻⁹ L'esistenza di una cardiomiopatia specifica del diabete, non ascrivibile a ipertensione, malattia coronarica o altre cause note di patologia miocardica, resta peraltro controversa:¹⁰ ciò è verosimilmente dovuto alla mancanza di consenso

nella definizione di questa patologia e nel mancato riconoscimento di anomalie miocardiche, che spesso possono sfuggire. In questa breve rassegna cercheremo di fare il punto sul più comune modo di intendere la cardiomiopatia diabetica, sui meccanismi fisiopatologici di questa entità clinica, sul suo significato, sugli approcci diagnostici attuali e sulle opzioni terapeutiche. Per far questo, partiremo da una definizione operativa della cardiomiopatia diabetica come *alterazione della funzione o della struttura del miocardio in assenza di malattie delle coronarie epicardiche, di ipertensione e di alterazioni valvolari significative*.

MECCANISMI FISIOPATOLOGICI

La patogenesi della cardiomiopatia diabetica è multifattoriale. Sono state proposte varie ipotesi, che includono alterazioni metaboliche, disfunzione autonoma, anomalie nell'omeostasi ionica, alterazioni delle proteine strutturali e fibrosi interstiziale.¹¹ Il ruolo principale è certamente assunto dall'iperglicemia sostenuta, con aumentata glicazione di proteine interstiziali, come il collagene, che contribuisce alla rigidità del miocardio e ad alterazioni della contrattilità. Anche l'alterato metabolismo degli acidi grassi ha un ruolo importante. Nel diabetico, la ridotta utilizzazione del glucosio a scopo energetico determina un eccessivo consumo di acidi grassi nel corso della contrazione miocardica, con aumentato dispendio di ossigeno, produzione di intermedi tossici del metabolismo degli acidi grassi liberi, causa della cosiddetta *lipotossicità*, e alterazione del trasporto intracellulare del calcio, fattori che contribuiscono alla disfunzione miocardica (Figg. 1 e 2).^{12,13} Nell'uomo, l'alterata tolleranza al glucosio si accompagna a steatosi cardiaca, che può precedere sia l'esordio clinico del diabete tipo 2 sia la disfunzione diastolica.¹⁴ Iperglicemia e alterazione del metabolismo degli acidi grassi determinano anche un aumento dei fenomeni di necrosi e apoptosi miocitaria: ciò sembra correlato a un'abnorme produzione di radicali liberi, alla sintesi eccessiva di angiotensina II e alla glicosilazione di proteine che regolano la crescita cellulare.¹⁵

La fibrosi miocardica e l'ispessimento interstiziale, con deposito di collagene, costituiscono le prime alterazioni strutturali osservabili nella cardiomiopatia diabetica. Come accennato, nel diabetico si verifica un'attivazione a livello miocardico dei sistemi renina-angiotensina-aldosterone e dell'endotelina, che concorrono alla necrosi miocitaria e alla fibrosi a danno dell'interstizio e della membrana basale dei capillari.¹⁶ La glicosilazione del collagene, con formazione di prodotti stabili di glicosilazione avanzata attraverso i cosiddetti intermedi di Amadori, aggrava la rigidità del miocardio; si è rilevata una correlazione tra livelli plasmatici di glicosilazione avanzata e tempo di rilasciamento isovolumetrico del ventricolo sinistro durante la diastole.¹⁷ Il diabete si caratterizza anche per bassi livelli di IGF- β 1 (*Insulin-like Growth Factor- β 1*) e livelli elevati di TGF- β 1 (*Transforming Growth Factor- β 1*). Il deficit di attività di IGF- β 1 contribuisce alla necrosi miocitaria e all'ipertrofia del ventricolo sinistro, mentre l'attivazione del TGF- β 1 nei fibroblasti favorisce il deposito di tessuto fibroso e la sintesi di matrice extracellulare; entrambi questi meccanismi contribuiscono alla disfunzione miocardica propria della cardiomiopatia diabetica.^{18,19} Anche la neuropatia autonoma del diabete sembra avere un ruolo: produce infatti modificazioni dell'innervazione simpatica, disordine dell'espressione dei recettori adrenergici e alterazione dei livelli delle catecolamine nel miocardio, che favoriscono l'apoptosi miocellulare, la fibrosi e l'ipertrofia.²⁰ Recentemente, è stato ipotizzato un meccanismo che coinvolge le cellule staminali, con alterazione dei miociti progenitori per danno da stress ossidativo che si traduce in un invecchiamento precoce del miocardio.²¹

Una funzione non secondaria nella genesi della cardiomiopatia diabetica viene infine svolta dal deterioramento microvascolare e dalla disfunzione endoteliale caratteristici del diabete. Queste alterazioni includono un'abnorme permeabilità capillare, la formazione di microaneurismi, il deposito subendoteliale di matrice e la fibrosi che circonda le arteriole. La riserva coronarica nel diabetico è ridotta anche in assenza di ipertrofia ventricolare sinistra e di malattia coronarica.²² La protein chinasi C (PKC), una molecola di segnale intracellulare, attivata nel diabetico, contribuisce alla

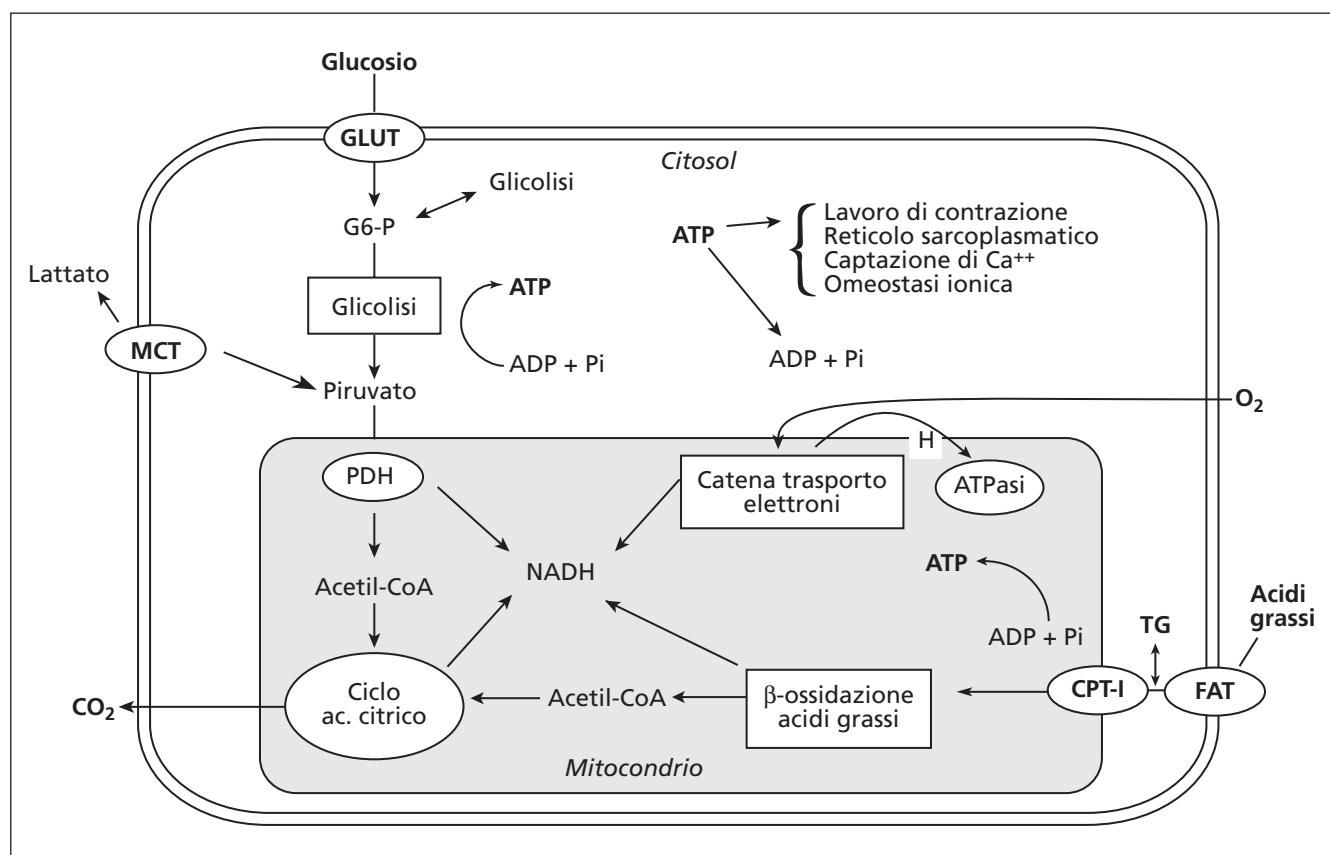


Figura 1. Metabolismo energetico nella cardiomiocita. Acidi grassi e carboidrati sono le fonti principali di energia per il cuore. Nel diabete tipo 2 si riduce la captazione del glucosio e gli acidi grassi diventano la fonte preminente di acetil-CoA per il ciclo degli acidi tricarbossilici e la produzione di ATP. Rispetto al glucosio, gli acidi grassi determinano una produzione di ATP meno efficiente, con maggior consumo di ossigeno. FAT, fatty acid transporter; TG, trigliceridi; PDH, piruvato deidrogenasi; MCT, monocarboxylate carrier; GLUT, glucose transporter; G6P, glucosio-6-fosfato.

disfunzione endoteliale riducendo la biodisponibilità di ossido nitrico e aumentando la produzione di radicali liberi dell'ossigeno; inoltre, aumenta l'adesione leucocitaria e la permeabilità all'insulina e altera la fibrinolisi.²³

DIAGNOSI E STADIAZIONE

I componenti fondamentali nella diagnosi clinica della cardiomiopatia diabetica sono il rilievo di anomalie morfologiche e/o funzionali del miocardio e l'esclusione di altre cause o fattori compartecipanti. Depositi di collagene e fibrosi miocardica rientrano fra i caratteri della cardiomiopatia diabetica: al microscopio elettronico si possono riscontrare anomalie mitocon-

driali, depositi di acidi grassi e ipertrofia miocitaria. Non esistono, tuttavia, modificazioni istologiche patognomoniche, così come non esistono specifici elementi di imaging da associare alla diagnosi. Tutto ciò può rendere difficile la diagnosi e ha fatto mettere in discussione l'esistenza stessa di questa entità nosologica.

La diagnosi di cardiomiopatia diabetica si fonda comunque su tecniche di imaging non invasive, in grado di documentare una disfunzione miocardica. In pazienti con scompenso cardiaco clinicamente evidente, una disfunzione cardiaca o anomalie strutturali, come l'ipertrofia del ventricolo sinistro, hanno spesso un ruolo meramente confermativo. In assenza di sintomi, diventa cruciale la dimostrazione con tecniche di imaging. Per quanto non vi sia ancora consenso sulla precisa tecnica di imaging da utilizzare per la diagnosi di car-

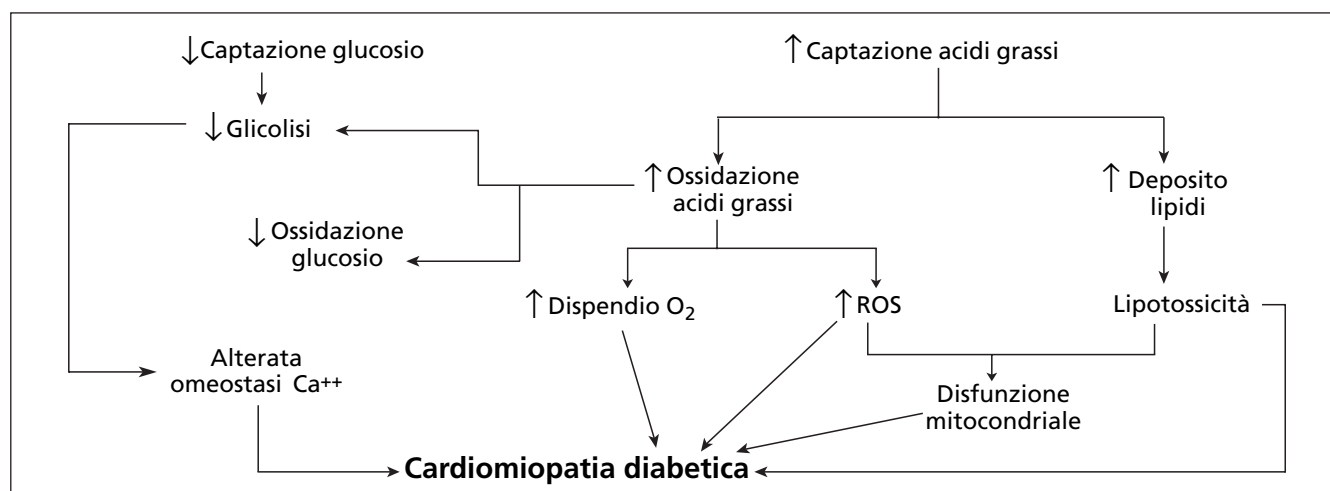


Figura 2. Conseguenze dell'alterato metabolismo miocardico nel diabete. La ridotta utilizzazione del glucosio e l'aumento del consumo di acidi grassi da parte del miocardio contribuiscono al danno miocardico e allo sviluppo della cardiomiopatia diabetica attraverso alterazioni dell'omeostasi degli ioni calcio, l'aumentato consumo di ossigeno, la produzione di radicali liberi dell'ossigeno e la lipotossicità.

diomiopatia diabetica, l'evidenza di disfunzione diastolica e di ipertrofia, per quanto aspecifiche, è un elemento diagnostico fondamentale. Le conoscenze acquisite sulla progressione della cardiomiopatia diabetica hanno consentito di individuare tre stadi (Tab. 1).²⁴

Nello *stadio iniziale* il processo prende inizio con l'iperglicemia e si caratterizza per disturbi metabolici come la deplezione del trasportatore del glucosio GLUT4, l'aumento degli acidi grassi liberi, alterazioni dell'omeostasi del calcio e insulino-resistenza. In questo stadio si possono osservare solo modificazioni substrutturali dei miociti, non modificazioni significative della struttura del miocardio, con normali dimensioni, spessore e massa del ventricolo sinistro. È rilevabile già la disfunzione endoteliale, mentre la disfunzione del miocardio può essere rilevata solo con metodi sensibili, come velocità tissutale del miocardio, strain e strain rate.²⁵

Nello *stadio intermedio* la cardiomiopatia si caratterizza per la presenza di ipertrofia miocitaria e fibrosi. Possono comparire modificazioni strutturali minori, relative a dimensioni, spessore e massa del ventricolo sinistro. La disfunzione diastolica del ventricolo sinistro, con o senza disfunzione sistolica, può essere confermata con l'ecocardiografia convenzionale o con i metodi più sensibili sopra citati. In questa situazione

il peptide natriuretico atriale è generalmente aumentato.²⁶

Nello *stadio avanzato* la fibrosi miocardica si associa ad alterazioni microvascolari sia strutturali sia funzionali, che probabilmente comportano spasmo microvascolare ricorrente. La cardiomiopatia diabetica in questo stadio si associa spesso a ipertensione e cardiopatia ischemica. Le ovvie alterazioni funzionali sono documentabili con ecocardiografia convenzionale.

La storia naturale della cardiomiopatia diabetica, che verosimilmente richiede anni per rendersi clinicamente rilevante, ha moltiplicato l'interesse per le metodiche che consentono di identificare le prime manifestazioni della disfunzione miocardica: tra queste, le sottili modificazioni di velocità e deformazione tissutale rilevabili con tecniche ecografiche.²⁷ Un altro approccio, di esecuzione relativamente più facile, prevede l'uso di tecniche di stress per smascherare la presenza di disfunzione miocardica. Utilizzando il Doppler tissutale a livello dell'anello mitralico, un numero significativo di diabetici privi di anomalie a riposo mostra i segni di alterata contrazione longitudinale del ventricolo sinistro e di alterato rilasciamento durante lo sforzo.²⁸ Poiché la disfunzione miocardica indotta da stress è la prima manifestazione rilevabile della cardiomiopatia diabetica, questa metodologia può essere

Tabella 1. Stadi della cardiomiopatia diabetica

Stadio	Caratteristiche	Profilo funzionale	Profilo strutturale	Metodi di studio
Iniziale	Insulino-resistenza Aumento di FFA Deplezione di GLUT4 Deficit di carnitina Alterazioni omeostasi Ca^{++}	Assenza di alterazioni funzionali o iniziale disfunzione diastolica, con FE normale	Massa, dimensioni VS e spessore parietale normali	Metodi sensibili (strain, strain rate, myocardial tissue velocity)
Intermedio	Apoptosi e necrosi dei miociti Aumento di AT-II e TGF- β I Riduzione di IGF- β I Neuropatia autonoma lieve-media	Disfunzione diastolica FE normale o lievemente ridotta	Massa, dimensioni VS e spessore parietale poco aumentati	Ecocardiografia convenzionale o metodi sensibili (strain, strain rate, myocardial tissue velocity). BNP
Tardivo	Iperensione Alterazioni microvascolari Cardiopatia ischemica Neuropatia autonoma severa	Disfunzione diastolica e sistolica	Aumento significativo di massa, dimensioni VS e spessore parietale	Ecocardiografia convenzionale

di utilità anche per verificare l'efficacia di modificazioni metaboliche o di interventi farmacologici.²⁹

PREVENZIONE E TERAPIA

Prevenzione e trattamento della cardiomiopatia diabetica hanno grande importanza clinica, alla luce del suo ruolo nella patogenesi dello scompenso cardiaco. Considerati i meccanismi eziopatogenetici del danno miocardico nel diabete mellito, appare ovvio il ruolo del controllo glicemico. Sebbene gli studi disponibili siano limitati, esistono evidenze che indicano un ruolo benefico del buon controllo glicemico, almeno negli stadi iniziali della disfunzione miocardica; il controllo metabolico ottimale nel diabete tipo 2 migliora la perfusione miocardica e la funzione diastolica.³⁰ Il ruolo dell'iperglicemia è anche confermato dall'assenza di cardiomiopatia nei diabetici di tipo 1 in trattamento insulinico intensivo.³¹

Preso atto degli stretti rapporti fra iperglicemia e complicanze microvascolari e considerato il loro ruolo nella genesi della cardiomiopatia diabetica, è verosimile che il buon controllo della glicemia costituisca il componente principale del trattamento della cardiomiopatia diabetica. Confermata l'importanza del trat-

tamento insulinico intensivo nel diabete tipo 1, mancano indicazioni precise circa la scelta della terapia ipoglicemizzante nel tipo 2. Resta ancora controverso il ruolo delle sulfoniluree, mentre appare riabilitato quello della metformina.³² L'uso dei tiazolidinedioni può risultare problematico, alla luce della loro capacità di determinare ritenzione idrica, sebbene uno studio controllato abbia dimostrato che il rosiglitazone non peggiora la funzione del ventricolo sinistro in diabetici tipo 2 con scompenso cardiaco in classe funzionale NYHA I o II.³³ Viceversa, gli analoghi del GP-1 (*Glucagon-like Peptide-1*) sembrano migliorare variabili emodinamiche in diabetici senza scompenso cardiaco clinicamente evidente, così come nel post-infarto e in pazienti con scompenso cardiaco avanzato.³⁴ La scelta terapeutica deve comunque essere guidata da elementi clinici come età, funzione renale, rischio di ipoglicemia, volemia e terapia farmacologica concomitante.

È ben noto il ruolo del sistema renina-angiotensina-aldosterone nella patogenesi delle complicanze del diabete e non mancano evidenze, negli esperimenti su animali, che dimostrano il ruolo degli ACE-inibitori nella prevenzione della fibrosi miocardica, dell'ipertrofia e della disfunzione meccanica del miocardio che si associano alla cardiomiopatia diabetica.³⁵ Sempre in esperimenti su animali, l'attenuazione degli effetti dell'an-

giotensina II con ACE-inibizione o con blocco del recettore dell'angiotensina I determina una riduzione del deposito di collagene e della fibrosi perivascolare.³⁶ Il blocco del recettore dell'angiotensina con candesartan si è dimostrato in grado di migliorare i parametri ecocardiografici di disfunzione diastolica; l'effetto è probabilmente mediato dalla regolazione del turnover del collagene, come dimostrato dalla riduzione di un indice di sintesi del collagene (*Carboxy-terminal Propeptide of Procollagen type I*, PIP) e dall'aumento di un indice di degradazione dello stesso (*Carboxy-terminal Telopeptide of Collagen type I*, C1TP) in corso di trattamento con il farmaco.³⁷ I noti effetti positivi su rimodellamento cardiaco, ipertrofia e fibrosi miocardica dell'antagonismo dell'aldosterone non possono non comportare anche un coinvolgimento della funzione diastolica.³⁸ Questi dati sottolineano l'importanza dell'inibizione del sistema renina-angiotensina-aldosterone nel paziente diabetico, soprattutto nelle fasi iniziali, quando è presente la disfunzione diastolica e il processo è ancora reversibile.

Altre possibilità terapeutiche per la prevenzione della cardiomiopia diabetica sono in fase sperimentale, come gli inibitori della formazione di prodotti finali della glicazione proteica (ad es., aminoguanidina, alanino-aminotransferasi 946, piridossamina) o i loro degradanti (ad es., alanino-aminotransferasi 711).³⁹ Per quanto non siano ancora dimostrati gli effetti della modulazione del metabolismo degli acidi grassi con trimetazidina nella cardiomiopia diabetica, questo farmaco si è dimostrato utile nel trattamento dell'angina e nella cardiomiopia dilatativa idiopatica, che frequentemente si associa al diabete.⁴⁰

In ogni caso, una volta instauratosi lo scompenso, gli obiettivi e le modalità di trattamento nei pazienti diabetici sono uguali a quelli che utilizziamo nei soggetti non diabetici.⁴¹

CONCLUSIONI

In questa rassegna abbiamo sottolineato le evidenze a sostegno dell'esistenza della cardiomiopia diabetica come entità clinica distinta. La fisiopatologia della condizione non è ancora del tutto chiara, ma l'iper-

glicemia sembra essere il meccanismo scatenante il processo, che determina alterata utilizzazione energetica da parte del miocardio, apoptosi e necrosi miocitaria, fibrosi interstiziale, deposito di collagene e ipertrofia del miocardio. La storia della cardiomiopia diabetica sembra avere inizio con l'alterata tolleranza al glucosio e impiega anni prima che si manifestino i segni clinici della disfunzione sistolica o diastolica del ventricolo sinistro; è peraltro verosimile che per un lungo periodo siano identificabili alterazioni funzionali clinicamente silenti, che possono consentire approcci preventivi nei confronti dello scompenso cardiaco. Attualmente non sono disponibili strategie terapeutiche specifiche per la cardiomiopia diabetica; tuttavia, il buon controllo glicometabolico, il trattamento dei fattori di rischio tradizionali, programmi di modificazione dello stile di vita e la modulazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone sembrano esplicare un ruolo fondamentale nella prevenzione di questa patologia e nel determinismo dello scompenso cardiaco nel paziente diabetico. Per quanto comincino a delinearsi nuovi approcci terapeutici, la miglior conoscenza delle basi molecolari della patologia potrà consentire lo sviluppo di agenti specifici nei confronti di alterazioni metaboliche e strutturali della cardiomiopia diabetica.

Bibliografia

1. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease: the Framingham study. *JAMA* 1979;241:2035-2038
2. Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu YZ, et al. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *Am J Cardiol* 1972;30:595-602
3. Hamby RI, Zoneraich S, Sherman L. Diabetic cardiomyopathy. *JAMA* 1974;229:1749-1754
4. Regan TJ, Lyons MM, Ahmed SS, et al. 1977 Evidence for cardiomyopathy in familial diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1977;60:884-899
5. Mizushige K, Yao L, Noma T, et al. Alteration in left ventricular diastolic filling and accumulation of myocardial collagen at insulin-resistant prediabetic stage of a type II diabetic rat model. *Circulation* 2001;101:899-907
6. Galderisi M, Anderson KM, Wilson PW, Levy D. Echocardiographic evidence for the existence of a distinct diabetic cardiomyopathy (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 1991;68:85-89
7. Devereux RB, Roman MJ, Paranicas M, et al. Impact of diabetes on cardiac structure and function: the Strong Heart Study. *Circulation* 2000;101:2271-2276

8. Palmieri V, Bella JN, Arnett DK, et al. Effect of type 2 diabetes mellitus on left ventricular geometry and systolic function in hypertensive subjects. Hypertension Genetic Epidemiology Network (Hyper-GEN) study. *Circulation* 2001;103:102-107
9. Rutter MK, Parise H, Benjamin EJ, et al. Impact of glucose intolerance and insulin resistance on cardiac structure and function: sex-related differences in the Framingham Heart Study. *Circulation* 2003;107:448-454
10. Cosson C, Kevorian JP, Virally ML, et al. No evidence for left ventricular diastolic dysfunction in asymptomatic normotensive type 2 diabetic patients: a case-control study with new echocardiographic techniques. *Diabetes & Metabolism* 2007;33:61-67
11. Boudina S, Abel ED. Diabetic cardiomyopathy revisited. *Circulation* 2007;115:3213-3223
12. Malhotra A, Sanghi V. Regulation of contractile proteins in diabetic heart. *Cardiovasc Res* 1997;34:34-40
13. Abe T, Ohga Y, Tabayashi N, et al. Left ventricular diastolic dysfunction in type 2 diabetes mellitus model rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002;282:H138-H148
14. McGavock JM, Lingvav I, Zib I, et al. Cardiac steatosis in diabetes mellitus: a ¹H-magnetic resonance spectroscopic study. *Circulation* 2007;116:1170-1175
15. Fiordaliso F, Leri A, Cesselli D, et al. Hyperglycemia activates p53 and p53-regulated genes leading to myocyte cell death. *Diabetes* 2001;50:2363-2375
16. Shimizu M, Umeda K, Sugihara N, et al. Collagen remodelling in myocardia of diabetic patients. *J Clin Pathol* 1993;46:32-36
17. Berg TJ, Snorgaard O, Faber J, et al. Serum levels of advanced glycation end products are associated with left ventricular diastolic function in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:118-1190
18. Kajstura J, Fiordaliso F, Andreoli AM, et al. IGF-1 overexpression inhibits the development of diabetic cardiomyopathy and angiotensin II-mediated oxidative stress. *Diabetes* 2001;50:1414-1424
19. Mizushige K, Yao L, Noma T, et al. Alteration in left ventricular diastolic filling and accumulation of myocardial collagen at insulin-resistant prediabetic stage of a type II diabetic rat model. *Circulation* 2000;101:899-907
20. Bisognano JD, Weinberger HD, Bohlmeier TJ, et al. Myocardial-directed overexpression of the human b(1)-adrenergic receptor in transgenic mice. *J Mol Cell Cardiol* 2000;32:817-830
21. Messina E, Giacomello A. Diabetic cardiomyopathy: a "cardiac stem cell disease" involving p66Shc, an attractive novel molecular target for heart failure therapy. *Circ Res* 2006;99:1-2
22. Park JY, Takahara N, Gabriele A, et al. Induction of endothelin-1 expression by glucose: an effect of protein kinase C activation. *Diabetes* 2000;49:1239-1248
23. Tesfamariam B, Brown ML, Cohen RA. Elevated glucose impairs endothelium-dependent relaxation by activating protein kinase C. *J Clin Invest* 1991;87:1643-1648
24. Fang ZY, Prins JB, Marwick TH. Diabetic cardiomyopathy: evidence, mechanisms and therapeutic implications. *Endocrine Rev* 2004; 25:543-567
25. Somaratne JB, Whalley GA, Bagg W, Doughty RN. Early detection and significance of structural cardiovascular abnormalities in patients with type 2 diabetes mellitus. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2008;6(1):109-125
26. Andersen NH, Poulsen SH, Knudsen ST, et al. NT-proBNP in normoalbuminuric patients with Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2005; 22:188-195
27. Støylen A, Ingul CB, Torp H. Strain and strain rate parametric imaging. A new method for post processing to 3-/4-dimensional images from three standard apical planes. Preliminary data on feasibility, artefact and regional dyssynergy visualisation. *Cardiovasc Ultrasound*. 2003;1:11-19
28. Ha JW, Lee HC, Kang ES, et al. Abnormal left ventricular longitudinal functional reserve in patients with diabetes mellitus: implication for detecting subclinical myocardial dysfunction using exercise tissue Doppler echocardiography. *Heart* 2007;93:1571-1576
29. Scognamiglio R, Avogaro A, Negut C, et al. Early myocardial dysfunction in the diabetic heart: current research and clinical applications. *Am J Cardiol* 2004;93(suppl):17A-20A
30. Von Bibra H, Hansen A, Dounis V, et al. Augmented metabolic control improves myocardial diastolic function and perfusion in patients with non-insulin dependent diabetes. *Heart* 2004;90:1483-1484
31. Konduracka E, Gackowski A, Rostoff P, et al. Diabetes-specific cardiomyopathy in type 1 diabetes mellitus: no evidence for its occurrence in the era of intensive insulin therapy. *Eur Heart J* 2007;28:2465-2471
32. Tahrani AA, Varughese GI, Scarpello JH, Hanna FWF. Metformin, heart failure and lactic acidosis: is metformin absolutely contraindicated? *Br Med J* 2007;335:508-512
33. Dargie HJ, Hilderbrandt PR, Rigger GAJ, et al. A randomized, placebo controlled trial assessing the effects of rosiglitazone on echocardiographic function and cardiac status in type 2 diabetic patients with New York Heart Association functional class I or II heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:1696-1794.
34. Thrainsdottir I, Malmberg K, Olsson A, et al. Initial experience with GLP-1 treatment on metabolic control and myocardial function in patients with type 2 diabetes mellitus and heart failure. *Diab Vasc Dis Res* 2004;1:40-43.
35. Al-Shafei AI, Wise RG, Gresham GA, et al. Magnetic resonance imaging analysis of cardiac cycle events in diabetic rats: the effect of angiotensin-converting enzyme inhibition. *J Physiol* 2002;538:555-572.
36. Zaman AK, Fujii S, Goto D, et al. Salutary effects of attenuation of angiotensin II on coronary perivascular fibrosis associated with insulin resistance and obesity. *J Mol Cell Cardiol* 2004;37:525-535.
37. Kawasaki D, Kosugi K, Waki H, et al. Role of activated renin-angiotensin system in myocardial fibrosis and left ventricular diastolic dysfunction in diabetic patients-reversal by chronic angiotensin II type 1A receptor blockade. *Circ J* 2007;71:524-529.
38. Tang WH, Parameswaran AC, Maroo AP, Francis GS. Aldosterone receptor antagonists in the medical management of chronic heart failure. *Mayo Clin Proc* 2005;80:1623-1630.
39. Meerwaldt R, Links T, Zeebregts C, et al. The clinical relevance of assessing advanced glycation endproducts accumulation in diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2008;7:29-38.
40. Tuunanen E, Engblom E, Naum A, et al. Trimetazidine, a metabolic modulator, has cardiac and extracardiac benefits in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2008; 118:1250-1258.
41. Verry C. Congestive heart failure in the elderly diabetic. *Diabetes & Metabolism* 2007; 33:S32-S39.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Gabriele Bittolo Bon
Dipartimento di Medicina Clinica
UO di Medicina Interna
Ospedale dell'Angelo
Via Paccagnella, 11
30174 Venezia-Mestre
E-mail: g.bittolobon@ulss12.ve.it

I deficit anabolici nell'insufficienza cardiaca cronica: significato prognostico e prospettive terapeutiche

Anabolic deficiencies in chronic heart failure: prognostic value and therapeutic implications

A. Cittadini, A.M. Marra, M. Arcopinto, F. Calabrese

*Dipartimento di Medicina Clinica, Scienze Cardiovascolari e Immunologiche,
Università degli Studi Federico II, Napoli*

Abstract

Negli ultimi anni numerosi gruppi hanno posto molta attenzione alle alterazioni endocrino-metaboliche nell'insufficienza cardiaca cronica (ICC). Nei pazienti affetti da ICC è comune osservare un vero e proprio disequilibrio metabolico, con il prevalere del catabolismo sull'anabolismo. Inoltre, è stato osservato che i deficit anabolici sono marker indipendenti di cattiva prognosi nel paziente con ICC. Tale dato pone le basi per future prospettive terapeutiche. In questo senso, l'asse più studiato è quello somatotropico (GH-IGF-1), il cui declino si accompagna a una peggiore prognosi e un peggiore assetto clinico. La terapia con ormone della crescita (GH) potrebbe essere un ulteriore approccio farmacologico da accompagnare alle attuali strategie terapeutiche.

Parole chiave: Insufficienza cardiaca cronica; Deficit anabolici; Ormone della crescita

In the last years, growing interest has been shown towards hormonal and metabolic alterations in patients with chronic heart failure (CHF). A metabolic imbalance between anabolic drive and catabolic forces is commonly observed in CHF patients, with the latter prevailing over anabolic hormones. Moreover, anabolic deficiencies are independent marker of a poor prognosis in CHF patients. This finding represents a solid background for the implementation of therapeutic trials based on replacement therapy. The somatotrophic axis (GH/IGF-1) is the most powerful anabolic axis of the body and its decline is related with a poor outcome and a worse clinical status. Growth hormone (GH) administration may enter the therapeutic arena as adjunctive treatment in patients affected by CHF and GH/IGF-1 deficiency.

Key words: Chronic heart failure; Anabolic deficiency; Growth hormone

INTRODUZIONE

L'insufficienza cardiaca cronica (ICC, scompenso cardiaco) è un grande problema di sanità pubblica in tutti i Paesi industrializzati. Si stima che la sua prevalenza in Europa sia del 3% circa, con percentuali assai elevate se si considera la sola popolazione anziana.¹ L'ICC ha, in generale, una prognosi severa: un paziente affetto da scompenso cardiaco ha una probabilità del 50% di morire entro 4 anni a causa della patologia e il 50% dei pazienti con ICC severa muore entro un anno.² Dal punto di vista fisiopatologico, l'affermazione del cosiddetto modello "neuro-ormonale" ha spostato

la visione dello scompenso cardiaco da una malattia prevalentemente "emodinamica" a una patologia "sistemica", alla cui patogenesi partecipano in maniera determinante più vie molecolari. Negli ultimi anni è stata quindi posta molta attenzione alle alterazioni ormonali, endocrine e metaboliche che si verificano nell'ICC. Accanto alle note iperattivazioni dei sistemi adrenergico e renina-angiotensina-aldosterone, che sono state ben caratterizzate dal punto di vista fisiopatologico e tutt'oggi costituiscono i principali bersagli terapeutici dell'attuale approccio al trattamento dello scompenso cardiaco (ACE-inibitori, inibitori dei recettori dell'angiotensina II, β -bloccanti, antagonisti del-

l'aldosterone), alcuni recenti studi hanno focalizzato l'attenzione su altri sistemi endocrini la cui insufficienza è probabilmente responsabile di un peggior assetto emodinamico, funzionale e prognostico in sottogruppi di pazienti con ICC.

L'esperienza clinica suggerisce la possibile esistenza di un presunto "disequilibrio metabolico": nei pazienti con ICC si osserva un'ingente perdita di massa muscolare precocemente e, in effetti, un maggiore peso corporeo è associato a una migliore sopravvivenza;³ la progressione dell'ICC verso la cachessia cardiaca, un quadro terminale della malattia caratterizzato da perdita di peso e peggioramento delle condizioni cliniche che si sviluppa nel corso di pochi mesi, avviene quando il normale assetto metabolico di catabolismo e anabolismo è alterato, con un aumento del primo rispetto al secondo.^{4,5} Precedenti studi hanno mostrato, nei pazienti con ICC dovuto a cardiomiopatia dilatativa, una riduzione dei livelli di ormone della crescita (*Growth Hormone*, GH), del suo principale effetto tissutale, ovvero il fattore di crescita insulino-simile (IGF-1), e di testosterone (TT).⁶ Quindi, in generale si può affermare che negli uomini affetti da ICC è comune una deplezione di ormoni anabolici, testimoniata dall'incremento del metabolismo basale,⁷ che cresce con l'aumentare della classe NYHA.⁸

DEFICIT ANABOLICI NELLO SCOMPENSO CARDIACO: IPOTESI E SIGNIFICATO PROGNOSTICO

L'ipercatabolismo osservato nei pazienti con ICC può essere semplicisticamente spiegato con il tipico meccanismo, comune a molti mammiferi, della risposta allo stress cronico prodotto dalla malattia. Un caratteristico quadro di sbilanciamento tra catabolismo e anabolismo che compare nei pazienti con scompenso cardiaco è la già citata cachessia cardiaca, uno scenario molto ben caratterizzato, noto fin dai tempi di Ippocrate ("la carne si consuma e diventa acqua... spalle, clavicole, torace, cosce si sciolgono completamente. Questa malattia è fatale...").⁹ I meccanismi che con-

ducono al prevalere del catabolismo sull'anabolismo non sono chiari: numerosi sistemi neuroendocrini sembrano coinvolti in questa condizione. L'aumento della concentrazione delle catecolamine in circolo può spiegare, insieme all'aumento del lavoro respiratorio e cardiaco e del consumo periferico di ossigeno, l'innalzamento del metabolismo basale osservato nei pazienti con ICC.⁴ L'angiotensina II, oltre a possedere un'azione anoressante a livello cerebrale, indipendente dall'effetto vasocostrittore,¹⁰ aumenta lo stress ossidativo nell'ICC. L'attivazione di numerose citochine osservata nell'ICC, soprattutto dell'interleuchina 6 (IL-6), del TNF- α e dell'interleuchina-1 (IL-1), svolge un ruolo cardine in questo contesto. I valori di TNF- α sono elevati nei pazienti con perdita di peso.¹⁰ I principali effetti di questo mediatore sono l'induzione dell'anoressia a livello cerebrale, l'iperpiressia e l'aumento del metabolismo basale.⁴ I meccanismi molecolari tramite i quali il TNF- α svolge la propria azione sembrano numerosi. Il TNF- α provoca down-regulation dei recettori β -3, induzione dell'espressione della leptina nel tessuto adiposo e riduzione dell'accumulo di grasso.^{11,12} L'IL-6, oltre a esercitare un effetto proteolitico diretto, sembra esercitare un'azione di *enhance* degli effetti del TNF- α .⁴ I livelli plasmatici di deidroepiandrosterone solfato (DHEA-S) sono ridotti nei pazienti con ICC in proporzione alla gravità della malattia e lo stress ossidativo è correlato ai bassi livelli di DHEA-S.¹³ In particolare, il DHEA-S si correla positivamente alla frazione di eiezione del ventricolo sinistro (*Left Ventricular Ejection Fraction*, LVEF) e negativamente ai valori del frammento N-terminale del pro-ormone del peptide natriuretico cerebrale (NT-proBNP).⁵ I livelli di cortisolo endogeno risultano invece aumentati nei pazienti con ICC. Il rapporto fra corticosteroidi e DHEA-S aumenta nei pazienti con ICC e si correla negativamente all'indice di massa corporea (*Body Mass Index*, BMI).¹⁴ Nei pazienti con ICC è comune osservare un quadro di insulino-resistenza con elevati valori di insulinemia. L'insulino-resistenza può avere anche effetti antidiuretici e aumentare la ritenzione idrosalina.⁴ Inoltre, è correlata alla gravità della malattia indipendentemente dai valori plasmatici di catecolamine e dai valori di LVEF.¹⁵ È stato dimostrato

che l'insulino-resistenza è un fattore predittivo indipendente di rischio di sviluppo di ICC. Sono stati proposti numerosi meccanismi fisiopatologici per spiegare questo fenomeno, tra cui l'eccessiva produzione di prodotti finali di glicosilazione avanzata (AGE), che possono ridurre l'elasticità del miocardio. È stata inoltre descritta un'azione facilitante svolta dall'insulina sull'azione dell'angiotensina II.¹⁶

Anche l'asse tiroideo sembra depresso nell'ICC. Un tipico quadro della secrezione degli ormoni tiroidei osservabile nei pazienti con ICC è la cosiddetta *low T₃ syndrome*, caratterizzata da bassi valori di triiodotiroxina circolanti ($fT_3 < 3,1 \mu\text{mol/l}$). Il principale meccanismo sottostante sembra essere una ridotta attività dell'enzima 5'-monodeiodasi, che catalizza la conversione periferica degli ormoni tiroidei da T_4 a T_3 .¹⁷ È stato dimostrato che, nei pazienti con ICC, la presenza di *low T₃ syndrome* è un forte fattore predittivo di morte e sembra essere implicata direttamente nella cattiva prognosi di questi soggetti.¹⁸ Volendo brevemente riassumere, si può quindi affermare che è comune osservare nei pazienti con ICC uno squilibrio tra catabolismo e anabolismo che può essere spiegato con le sopra citate alterazioni di vari sistemi neuro-ormonali (Fig. 1). L'attivazione di tali meccanismi fisiopatologici può condurre il paziente alla cachessia cardiaca, uno stadio terminale della malattia caratterizzato da severo deperimento e pessima prognosi. L'evidenza

scientifica più significativa in tale ambito è stata quella fornita in un recente studio di Jankowska et al.,⁵ secondo cui il deficit di ciascuno dei principali assi anabolici (rispettivamente DHEA-S per l'asse surrenalico, testosterone totale per l'asse gonadico e IGF-1 per l'asse somatotropico) è un marker indipendente di cattiva prognosi nei pazienti con scompenso cardiaco e la presenza di più di un deficit identifica un gruppo di pazienti con una più alta mortalità. L'importanza di questo dato induce a considerare i deficit anabolici come uno dei possibili futuri indici prognostici e fornire le basi per possibili strategie terapeutiche future per i pazienti con ICC. Tuttavia, in questo lavoro non viene chiarito quale fra i tre assi anabolici, quando è isolatamente deficitario, è maggiormente correlato alla mortalità rispetto agli altri assi. Sono quindi necessari ulteriori approfondimenti per chiarire quale asse anabolico sia maggiormente implicato nella progressione della malattia, onde porre intriganti prospettive terapeutiche.

ASSE GH/IGF-1: UN POSSIBILE BERSAGLIO TERAPEUTICO?

Il principale asse anabolico studiato nei pazienti con ICC è l'asse somatotropico, il cui deficit sembra prendere parte attiva in numerosi aspetti della patologia. Le forti basi fisiologiche e le osservazioni cliniche nei pazienti con deficit dell'asse GH/IGF-1 giustificano la grande attenzione che tale sistema ha attirato nel campo della ricerca cardiovascolare.

Una depressione dell'asse GH/IGF-1, parzialmente reversibile con la somministrazione esogena di GH, è stata inoltre osservata in numerose altre patologie croniche avanzate e sembra essere un percorso terminale comune praticamente a tutti gli stati catabolici.¹⁹ L'importanza del GH e dell'IGF-1 come determinanti patologici e prognostici è stata ipotizzata in primis in occasione di piccoli studi di terapia, che negli anni '90 hanno suggerito un effetto benefico della somministrazione di GH in diverse popolazioni di cardiopatici con disfunzione sistolica del ventricolo sinistro.^{20,21} Sul finire degli anni '90, i risultati deludenti dei primi

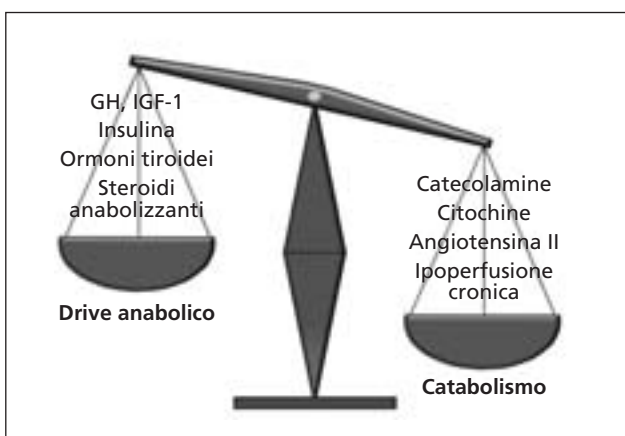


Figura 1. Squilibrio anabolico/catabolico nell'insufficienza cardiaca cronica.

due studi condotti più rigorosamente, in doppio cieco e controllati con placebo, scoraggiarono i ricercatori dal proseguire il filone di ricerca.^{22,23} D'altronde, nei pazienti affetti da ICC è comune osservare lo sviluppo di una serie di alterazioni dell'asse GH/IGF-1 che vanno da un'isolata riduzione dei livelli circolanti di GH a una sindrome da resistenza periferica al GH.^{24,25} Numerosi gruppi indipendenti hanno documentato la presenza di bassi livelli di IGF-1 nei pazienti con ICC. La riduzione nella sintesi sembra essere correlata alla gravità della malattia e alla classe funzionale NYHA,²⁶ alle alterazioni muscolari periferiche e alla performance cardiopolmonare²⁷ e alla presenza di cachessia cardiaca²⁸ e di altri deficit anabolici.⁵ Inoltre, pazienti con bassi livelli di IGF-1 tendono a mostrare quadri di maggiore attivazione citochinica.²⁹ Di notevole rilevanza è stata la recente dimostrazione che bassi livelli di IGF-1 costituiscono un importante determinante prognostico negativo. Questo è in accordo sia con i noti effetti muscolari e miocardici dell'IGF-1 sia con i fenotipi clinici osservati nelle sindromi da deficit di GH e da resistenza al GH. Peraltro, studi epidemiologici riportano una correlazione inversa tra livelli di IGF-1 e mortalità cardiovascolare e incidenza di malattia coronarica nella popolazione generale;^{30,31} bassi livelli di IGF-1 sono comunemente osservati nel post-infarto e nei pazienti con cardiopatia ischemica cronica e in un'analisi del Framingham Study si sono rivelati predittivi di una più probabile evoluzione verso lo scompenso cardiaco in pazienti anziani,³² suggerendo un ruolo dell'IGF-1 nel promuovere un rimodellamento favorevole in risposta a un evento indice miocardico.

Due meccanismi possono essere responsabili della diminuzione dei livelli di IGF-1 nei pazienti con ICC. Una percentuale considerevole di soggetti con ICC avanzata mostra livelli aumentati di GH a riposo, con una notevole riduzione del rapporto IGF-1/GH; questo reperto biochimico, più comune nei pazienti cachettici, è stato denominato "resistenza al GH", essendo anche caratterizzato da una riduzione della risposta al GH esogeno.²⁸ Le cause di questa sindrome sono sconosciute, sebbene siano stati ipotizzati meccanismi mediati dall'attivazione infiammatoria (in grado di ridurre la risposta del fegato alla stimolazione del GH),

dall'angiotensina II, dall'ipoperfusione periferica cronica e dal danno ossidativo. La resistenza al GH è stata osservata in numerose patologie extracardiache acute e croniche, tutte aventi in comune l'iperattivazione catabolica (basti pensare alla sepsi, alle neoplasie in stadio avanzato, alle epatopatie e alle nefropatie terminali, all'AIDS). Tuttavia, alcuni pazienti con ICC e bassi livelli di IGF-1 non mostrano aumento dei livelli circolanti di GH a riposo e rispondono in maniera normale alla supplementazione esogena di GH ricombinante, come dimostrato anche dalle risposte osservate nei sopra citati studi di terapia. In questi pazienti è stata ipotizzata la presenza di un vero e proprio deficit di GH, simile per patogenesi e risposta terapeutica a quello comunemente osservato nelle patologie ipofisarie. A suffragio di questa ipotesi vi è anche una diminuita risposta secretiva allo stimolo con GHRH e arginina nei pazienti con cardiomiopatia dilatativa, che in una discreta percentuale di casi si colloca al di sotto dei *cut-off* comunemente utilizzati per la diagnosi di deficit di GH.^{32,33} Tutto ciò lascia ipotizzare l'esistenza, accanto alla ben nota sindrome da resistenza al GH, di un deficit di GH correlato allo scompenso cardiaco. Come per la resistenza, le cause di tale condizione restano tuttora oscure e i meccanismi chiamati in causa sono gli stessi sopra elencati riguardo alla resistenza (Fig. 2).

La deplezione dei livelli tissutali di IGF-1 nei tessuti periferici che si viene a realizzare quando sopraggiunge un deficit o una resistenza periferica al GH può esitare in un aumento dell'apoptosi delle cellule muscolari scheletriche, che può essere considerato coreponsabile della ridotta tolleranza all'esercizio fisico che si riscontra nei pazienti con ICC e alterazioni dell'asse GH/IGF-1. Inoltre, i ridotti livelli circolanti di IGF-1 sembrano identificare un gruppo di pazienti nei quali, nonostante l'assenza dei tipici marker di severità della malattia, si osservano alterazioni patologiche della composizione corporea e dell'attivazione neuro-ormonale e citochinica.²⁷

Come già accennato, numerosi gruppi di studio hanno ipotizzato e ricercato un potenziale effetto benefico della somministrazione di GH nei pazienti con ICC. Questa ipotesi è stata suffragata da alcuni studi di base,

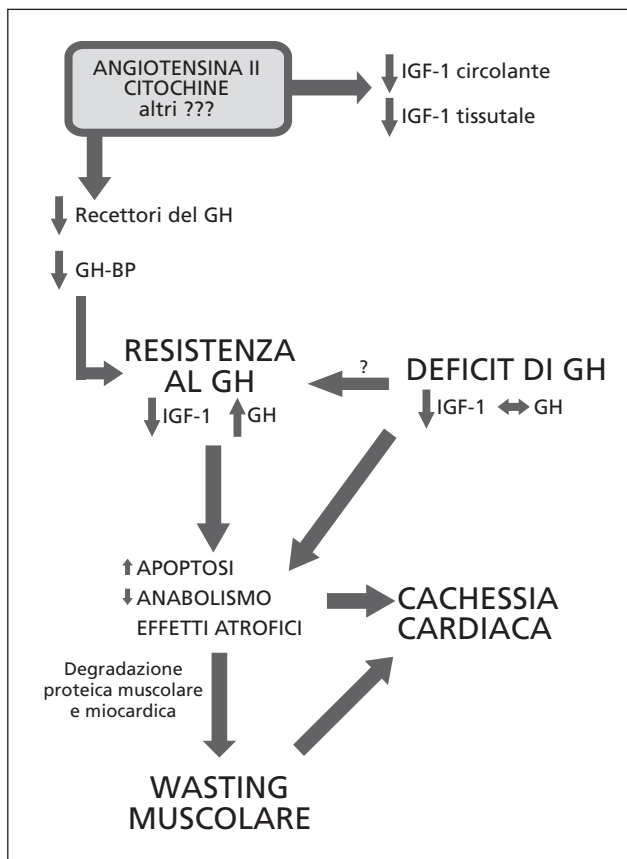


Figura 2. Alterazioni dell'asse somatotropico nell'insufficienza cardiaca cronica.

che hanno dimostrato in modelli animali di infarto miocardico l'efficacia della somministrazione di GH e della sua principale molecola effettrice IGF-1 nell'attenuare il rimodellamento miocardico e nel migliorare la funzione e la struttura cardiache.^{34,35} La somministrazione di una terapia con GH per quattro settimane a ratti con ICC secondaria a infarto del miocardio ha determinato diminuzione della mortalità, miglioramento della funzione diastolica del ventricolo sinistro e attenuazione dell'apoptosi dei cardiomiociti e del rimodellamento interstiziale sfavorevole.³⁵ La stimolazione da parte del GH della crescita miocardica fisiologica, l'inibizione dell'espressione del programma genico fetale nel miocardio, l'inibizione della fibrosi e l'aumento della densità dei capillari e la riduzione dell'apoptosi, oltre ai vantaggi metabolici consistenti in un miglioramento del consumo di ossigeno durante

attività fisica e una maggiore sensibilizzazione al Ca^{++} , possono costituire le basi del razionale di utilizzo del GH nei pazienti con ICC. Tuttavia, per motivi non ancora chiari, gli studi clinici sulla somministrazione di GH non hanno prodotto risultati univoci. Numerosi limiti possono essere chiamati in causa per giustificare questo dato: le dosi troppo basse utilizzate in molti studi, la durata molto limitata dell'osservazione, la mancanza di un gruppo placebo in molti di essi. Tuttavia, l'aspetto più accattivante in quest'ottica sembra proprio essere la forte disomogeneità nell'attività dell'asse GH/IGF-1 all'interno delle popolazioni studiate. In altre parole, pochi studi hanno valutato l'efficacia della terapia con GH nel ristabilire livelli fisiologici di IGF-1, soprattutto considerando la prevalenza probabilmente alta della resistenza al GH.²⁸ È probabile, infatti, che in una stessa popolazione di pazienti accomunati da disfunzione ventricolare e sintomatologia clinica convivano numerosi pattern di secrezione di IGF-1 (normale attività, deficit di GH, resistenza al GH), ciascuno dei quali può giovare in misura diversa di diversi dosaggi di GH;³⁶ l'effetto benefico in alcuni sottogruppi potrebbe essere stato dunque mascherato dall'eterogeneità dei campioni. Questa ipotesi è anche supportata da una revisione post hoc di uno studio controllato di terapia GH, che ha evidenziato una correlazione positiva tra l'aumento della LVEF e incremento dei valori di IGF-1 circolante, suggerendo la necessità di aumentare sostanzialmente l'attività dell'asse al fine di ottenere un beneficio clinico; nella stessa analisi, è stato anche evidenziato un sostanziale peggioramento della funzione di pompa nei pazienti che, nonostante la terapia ormonale, andavano incontro a declino dei livelli di IGF-1, probabilmente a causa di una sottostante resistenza periferica al GH.³⁷

CONCLUSIONI

Volendo riassumere, si può affermare che lo scompenso cardiaco si accompagna a numerosi deficit anabolici, tra i quali il deficit dell'asse GH/IGF-1 è quello che si accompagna a una prognosi peggiore e a un peggiore assetto clinico. Infatti, maggiore è la alterazione

dell'asse GH/IGF-1, maggiori sono la gravità dello scompenso cardiaco e la mortalità.

A un certo punto di progressione della malattia, e in una notevole percentuale di pazienti con CHF, si verifica una ridotta attività dell'asse GH/IGF-1 che si manifesta prima come riduzione dei livelli circolanti di IGF-1, poi come vero e proprio stato di GH-resistenza. Se non si interviene, il quadro clinico culmina in uno stato di cachessia cardiaca, associato a un'elevatissima mortalità. D'altro canto, i principali bersagli terapeutici della terapia dell'ICC sono costituiti prevalentemente dal sistema renina-angiotensina-aldosterone e dal sistema neuro-ormonale. L'antagonismo di questi sistemi, pur avendo fornito un supporto fondamentale nel miglioramento clinico e prognostico dell'ICC, non ha determinato una definitiva risoluzione della malattia. È probabile, in base alle citate evidenze, che anche un approccio "metabolico", accanto all'irrinunciabile approccio "neuro-ormonale", possa migliorare le condizioni dei pazienti con ICC.

Bibliografia

1. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. *Eur Heart J* 2008;29:2338-2442
2. Cleland JG, Gemmell I, Khand A, et al. Is the prognosis of heart failure improving? *Eur J Heart Fail* 1999;1:229-241
3. Clark AL. Origin of symptoms in chronic heart failure. *Heart* 2006;92:12-16
4. Berry C, Clark AL. Catabolism in chronic heart failure. *Eur Heart J* 2000;21:521
5. Jankowska EA, Biel B, Majda J, et al. Anabolic deficiency in men with chronic heart failure: prevalence and detrimental impact on survival. *Circulation* 2006;114:1829-1837
6. Kontoleon PE, Anastasiou-Nana MI, Papapetrou PD, et al. Hormonal profile in patients with congestive heart failure. *Int J Cardiol* 2003;87:179-183
7. Toth MJ, Gottlieb SS, Fisher ML, et al. Daily energy requirements in heart failure patients. *Metabolism* 1997;46:1294-1298
8. Obisesan T, Toth MJ, Kendall D, et al. Energy expenditure and symptom severity in men with heart failure. *Am J Cardiol* 1996;77:1250-1252
9. Katz AM, Katz PB. Disease of heart in works of Hippocrates. *Br Heart J* 1962;24:257-264
10. Brink M, Wellen J, Delafontaine P. Angiotensin II causes weight loss and decreases circulating insulin-like growth factor in rats through a pressor-independent mechanism. *J Clin Invest* 1996;97:2509-2516
11. Smith CA, Farrah T, Goodwin RG. The TNF receptor superfamily of cellular and viral proteins: activation, costimulation, and death. *Cell* 1994;76:959-962
12. Blum A, Sclarovsky S, Rehavia E, et al. Levels of T lymphocyte subpopulations, interleukin 1 beta, and soluble interleukin 2 receptor in acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1994;127:1226-1230
13. Moriyama Y, Yasue H, Yoshimura M, et al. The plasma levels of dehydroepiandrosterone sulfate are decreased in patients with chronic heart failure in proportion to the severity. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1834-1840
14. Mantzoros CS, Moschos S, Avramopoulos I, et al. Leptin concentrations in relation to body mass index and the tumour necrosis factor-alpha system in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3408-3413
15. Swan JW, Anker SD, Walton C, et al. Insulin resistance in chronic heart failure: relation to severity and etiology of heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:527-532
16. Ingelsson E, Sundström J, Arnlov J, et al. Insulin resistance and risk of congestive heart failure. *JAMA* 2005;294:334-341
17. Utiger RD. Altered thyroid function in non-thyroidal illness and surgery: to treat or not to treat? *N Engl J Med* 1995;333:1562-1563
18. Iervasi G, Pingitore A, Landi P, et al. Low-T3 syndrome: a strong prognostic predictor of death in patients with heart disease. *Circulation* 2003;107:708-713
19. Anker SD, Steinborn W, Strassburg S. Cardiac cachexia. *Ann Med* 2004;36:518-529
20. Fazio S, Sabatini D, Capaldo B, et al. A preliminary study of growth hormone in the treatment of dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1996;334:809-814
21. Saccà L. Growth hormone therapy for heart failure: swimming against the stream. *J Cardiac Fail* 1999;5:269-275
22. Osterziel KO, Strohm O, Schuler J, et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of human recombinant growth hormone in patients with chronic heart failure due to dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1998;351:1233-1237
23. Isgaard J, Bergh CH, Caidahl K, et al. A placebo-controlled study of growth hormone in patients with congestive heart failure. *Eur Heart J* 1998;19:1704-1711
24. Benso A, Broglio F, Gottero C, et al. Activity of GH/IGF-I in patients with dilated cardiomyopathy. *Clin Endocrinol* 1999;50:417-430
25. Anker SD, Chua TP, Ponikowski P, et al. Hormonal changes and catabolic/anabolic imbalance in heart failure and their importance for cardiac cachexia. *Circulation* 1997;96:526-534
26. Petretta M, Colao A, Sardu C, et al. NT-proBNP, IGF-I and survival in patients with chronic heart failure. *Growth Horm IGF Res* 2007;17:288-296
27. Niebauer J, Pflaum CD, Clark AL, et al. Deficient insulin-like growth factor I in chronic heart failure predicts altered body composition, anabolic deficiency, cytokine and neurohormonal activation. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:393-397
28. Anker SD, Volterrani M, Pflaum CD, et al. Acquired growth hormone resistance in patients with chronic heart failure: implications for therapy with growth hormone. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:443-452
29. Saydah S, Graubard B, Ballard-Barbash R, Berrigan D. Insulin-like growth factors and subsequent risk of mortality in the United States. *Am J Epidemiol* 2007;166:518-526
30. Juul A, Scheike T, Davidsen M, et al. Low serum insulin-like growth factor I is associated with increased risk of ischemic heart disease: a population-based case-control study. *Circulation* 2002;106:939-944
31. Vasan RS, Sullivan LM, D'Agostino RB, et al. Serum insulin-like growth factor I and risk for heart failure in elderly individuals without a previous myocardial infarction: the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 2003;139:642-648
32. Broglio F, Benso A, Gottero C, et al. Patients with dilated cardiomyopathy show reduction of the somatotroph responsiveness to GHRH both alone and combined with arginine. *Eur J Endocrinol* 2000;142:157-163

33. Broglio F, Fubini A, Morella M, et al. Activity of GH/IGF-I axis in patients with dilated cardiomyopathy. *Clin Endocrinol* 1999;50:417-430
34. Cittadini A, Grossman JD, Napoli R, et al. Growth hormone attenuates early left ventricular remodeling and improves cardiac function in rats with large myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:1109-1116
35. Cittadini A, Isgaard J, Monti MG, et al. Growth hormone prolongs survival in experimental postinfarction heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:2154-2163
36. Le Corvoisier P, Hittinger L, Chanson P, et al. Cardiac effects of growth hormone treatment in chronic heart failure: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:180-185
37. Perrot A, Ranke MB, Dietz R, Osterziel KJ. Growth hormone treatment in dilated cardiomyopathy. *J Card Surg* 2001;16:127-131

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Antonio Cittadini

Dipartimento di Medicina Clinica, Scienze
Cardiovascolari e Immunologiche

Università Federico II

Via S. Pansini, 5

80131 Napoli

Tel.: 081/7464375

Fax: 081/7463199

E-mail: antonio.cittadini@unina.it

Cardiopatía ipertensiva: sempre e soltanto ipertrofia ventricolare sinistra?

Studio osservazionale su una popolazione afferente a un ambulatorio cardiologico per l'ipertensione arteriosa

Hypertensive cardiopathy: always just a matter of left ventricular hypertrophy? Observational study in a population referring to a cardiological office for the management of hypertension

A. Ferrero, M.T. Spinnler, R. Orsi,
A. Di Capua, F. Ferroni

SC Cardiologia ASL TO 5, Ospedale S. Croce, Moncalieri (TO)

Abstract

L'ipertrofia ventricolare sinistra (IVS) è da tempo identificata come un importante fattore prognostico sfavorevole nei pazienti ipertesi. Tuttavia, nella definizione di cardiopatía ipertensiva vengono sovente comprese altre alterazioni morfologiche strutturali, quali l'ingrandimento atriale sinistro, le modificazioni della geometria ventricolare, l'alterata funzione diastolica e sistolica e la dilatazione della radice aortica e dell'aorta ascendente. In questo studio osservazionale sono state valutate la prevalenza e l'associazione di alcune di queste variabili in una popolazione di pazienti afferente a un ambulatorio per l'ipertensione arteriosa.

Parole chiave: Ipertensione arteriosa; Ipertrofia ventricolare sinistra; Cardiopatía ipertensiva

Left ventricular hypertrophy (LVH) has been recognised as a strong predictor of morbidity and mortality in hypertensive patients. However, prolonged elevation of blood pressure (BP) can lead to a variety of changes in the myocardial structure and function, such as left atrial enlargement, altered ventricular geometry, impairment in diastolic and systolic function, and dilation of aortic root and ascending aorta. In this observational study, the prevalence and association of some of these alterations have been evaluated in a group of patients admitted to an office for the management of hypertension.

Key words: Hypertension; Left ventricular hypertrophy; Hypertensive cardiopathy

Nella definizione di cardiopatía ipertensiva è compresa una varietà di alterazioni morfologiche, strutturali e funzionali a carico del cuore secondarie al carico pressorio eccessivo. A differenza di altre forme di cardiopatía, la definizione in oggetto finisce, a nostro avviso, per "soffrire" di alcuni difetti di opposto significato: da un lato, infatti, spesso si finisce per considerare in questa categoria solo i pazienti ipertesi affetti

da ipertrofia ventricolare sinistra (IVS), indicata come espressione di danno d'organo cardiaco dalle linee guida.¹ In molti lavori della letteratura, nella definizione di danno d'organo sono comprese altre condizioni assai eterogenee, quali la disfunzione sistolica e diastolica con scompenso cardiaco, la coronaropatia, la dilatazione atriale e la fibrillazione atriale, nonché la morte improvvisa.²

ASPETTI FISIOPATOLOGICI ED EPIDEMIOLOGIA DELL'IVS

L'IVS è identificata, a livello fisiopatologico, come un meccanismo di adattamento al carico emodinamico che il cuore deve affrontare nel quadro dell'ipertensione arteriosa: in particolare, l'aumento della massa cardiaca derivante dall'incremento dello spessore parietale mantiene invariato lo stress di parete.³ Tuttavia, nella genesi dell'IVS vengono riconosciuti fattori emodinamici, tra i quali il carico pressorio, ma anche fattori non emodinamici. Tra i determinanti emodinamici, i valori ambulatoriali della pressione arteriosa (PA) sembrano avere una debole correlazione con lo sviluppo di IVS, mentre sembrano rivestire maggiore importanza alcuni parametri rilevabili con il monitoraggio ambulatoriale (ABPM), quali:^{4,5}

- PA media/24 h;
- PA diurna e durante lavoro;
- variabilità pressoria (PA pulsatoria-deviazione standard della PA sistolica);
- non dipping notturno (calo pressorio <10%).

Ulteriori determinanti di tipo emodinamico sono l'obesità, l'introito sodico e la viscosità ematica, correlati all'incremento del volume plasmatico e al conseguente aumento del carico volumetrico, e la riduzione della distensibilità arteriosa, valutabile come aortic stiffness.^{6,7} Tra i fattori che determinano l'IVS di tipo non emodinamico figurano, invece, fattori di tipo neurogeno e fattori di tipo umorale e ormonale. Tra i primi assume particolare rilievo l'attività del sistema nervoso simpatico, dotata di effetto trofico sui miociti cardiaci per stimolo della sintesi proteica, in grado di indurre in modelli sperimentali un grado di ipertrofia non proporzionato al carico emodinamico. Tra i determinanti di tipo biumorale si segnala l'attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone, che si esprime attraverso l'azione di stimolo alla sintesi di proteine citoplasmatiche, ma anche in grado di determinare ipertrofia attraverso l'aumento delle resistenze periferiche, del volume plasmatico e tramite il potenziamento dell'azione delle catecolamine.⁷ Si ricorda, infine, l'azione ipertrofizzante di alcuni fattori di tipo endocrino e/o

metabolico, quali l'iperinsulinemia, e alcuni fattori di crescita, come l'insulin-like growth factor, il TSH e gli ormoni tiroidei e alcuni fattori genetici (polimorfismo DD del gene ACE) e demografici (età, sesso, razza).^{7,8}

La prevalenza di IVS tra i pazienti ipertesi è molto variabile, a seconda della casistica e in ragione della metodica utilizzata per identificarla (15-25% con l'elettrocardiogramma; 50-66% con l'ecocardiogramma) o di altre variabili caratterizzanti la popolazione studiata, in particolare la durata e la gravità della malattia ipertensiva e la durata e l'efficacia del trattamento.⁹ Per quanto riguarda l'aumento della massa ventricolare sinistra, le attuali linee guida¹⁰ lo definiscono come un valore superiore a 110 g/m² nella donna e a 125 g/m² nell'uomo. Tuttavia, è importante evidenziare come non solo l'aumento della massa muscolare di per sé, ma anche le modificazioni geometriche del ventricolo sinistro assumano un preciso significato fisiopatologico e uno specifico valore prognostico. È noto, infatti, che l'ipertrofia di tipo concentrico, caratterizzata da aumento della massa ventricolare e riduzione del volume ventricolare con aumento dello spessore parietale relativo (*Relative Wall Thickness* [RWT] >0,45), è associata ad aumento delle resistenze periferiche (Rp) con portata cardiaca (Pc) normale o poco aumentata ed è correlata a un'incidenza maggiore di eventi cardiovascolari.¹¹ L'ipertrofia eccentrica consiste, invece, in un aumento della massa ventricolare sinistra, che avviene distalmente all'asse maggiore della cavità ventricolare i cui diametri restano invariati o sono di poco aumentati; di conseguenza, il volume ventricolare resta immutato o lievemente aumentato e il RWT è <0,45. Questo tipo di ipertrofia è associato a un assetto emodinamico caratterizzato da prevalente aumento della Pc con Rp normali o poco aumentate e rappresenta un profilo di rischio meno sfavorevole.

In posizione intermedia come impatto prognostico si colloca il rimodellamento concentrico, caratterizzato da aumento degli spessori parietali e riduzione delle dimensioni cavitari del ventricolo sinistro; in questo caso, la massa ventricolare risulta compresa nei limiti di norma, ma ridistribuita (o rimodellata) attorno a una cavità ventricolare di volume ridotto, con riduzione del RWT.¹²

CONSEGUENZE FUNZIONALI DELL'IVS

La disfunzione ventricolare sinistra è logicamente la conseguenza più temibile. La funzione sistolica dei pazienti ipertesi con IVS rimane tuttavia conservata per lunghi periodi, mentre le alterazioni della funzione diastolica sono le più precoci, talora precedenti lo sviluppo della stessa IVS. La funzione diastolica viene valutata attraverso la misurazione di alcuni parametri eco-Doppler, tra i quali il rapporto tra le onde di riempimento diastolico passivo (onda E) e da contrazione atriale (onda A), il flusso venoso polmonare, il Doppler tissutale pulsato dell'anello valvolare mitralico, il tempo di decelerazione diastolica e l'indice di rilasciamento isovolumetrico.¹⁻¹⁰ Il significato fisiopatologico dell'alterata funzione diastolica può essere sintetizzato in una condizione di alterato rilassamento miocardico, che richiede e determina pressioni di riempimento maggiori e si accompagna a incremento della pressione e della contrattilità atriali e del regime pressorio polmonare.

Un ulteriore aspetto correlato al danno cardiaco e vascolare da ipertensione è lo sviluppo di ischemia miocardica, la cui incidenza si stima sia 2-3 volte maggiore rispetto alla popolazione di controllo non ipertesa. Le ragioni di questo fenomeno possono essere sinteticamente indicate nella riduzione della riserva coronarica secondaria allo squilibrio tra la richiesta miocardica di O₂ (incremento della massa VS e della tensione di parete) e la possibilità di apporto (aterosclerosi accelerata delle coronarie, alterazioni della vasomotricità coronarica da iperattività simpatica e disfunzione endoteliale).¹³

ULTERIORI MODIFICAZIONI CARDIACHE IN CORSO DI IPERTENSIONE

L'ingrandimento atriale sinistro come conseguenza dell'aumento del carico pressorio e dell'alterata funzione di riempimento diastolico è una condizione ampiamente riconosciuta ed è indicata come causa del-

l'aumentata incidenza di fibrillazione atriale e di rischio cardioembolico nei pazienti ipertesi.¹ Un ulteriore reperto è la dilatazione della radice aortica e dell'aorta ascendente, che pur non essendo, a rigor di termini, definibile come danno cardiaco, viene spesso a questo associata. La "vicinanza" morfologica e funzionale di questa arteria al cuore induce infatti a far ritenere correlato alla funzione miocardica l'eventuale danno strutturale vascolare.¹⁴

PREVALENZA DEL DANNO CARDIACO DA IPERTENSIONE ARTERIOSA IN IPERTESI AFFERENTI AD AMBULATORIO CARDIOLOGICO PER L'IPERTENSIONE ARTERIOSA

La citata eterogeneità dei criteri usati per definire la condizione di "cardiopatia ipertensiva" è imputabile anche al fatto che un paziente iperteso può essere seguito e studiato in contesti specialistici molto diversi, come ambulatori di diabetologia, medicina interna, nefrologia, endocrinologia o cardiologia. In questi diversi contesti il polimorfismo dei fattori determinanti l'IVS e le relative conseguenze funzionali possono avere un peso diverso. Ci siamo quindi proposti di valutare la presenza di alcuni possibili criteri di cardiopatia ipertensiva nella popolazione afferente all'Ambulatorio per l'Iperensione Arteriosa e Prevenzione Cardiovascolare della nostra struttura complessa. Settecentosettantaquattro pazienti (52% maschi, 48% femmine) di età media di $61,2 \pm 11,6$ anni, visitati per la prima volta presso l'ambulatorio in oggetto, sono stati sottoposti a ecocardiogramma color-Doppler, visita clinica ed elettrocardiogramma ed esami ematochimici

Nell'ambito della valutazione ecocolor-Doppler, effettuata acquisendo le immagini dalle proiezioni parasternale asse lungo e asse corto, 4 camere apicale, soprasternale e subxifoidea, sono stati misurati:

- dimensioni atriali sinistre (diametro antero-posteriore);
- dimensioni cavitari del VS (diametro telediastolico e telesistolico);

- spessori parietali (setto interventricolare-parete posteriore);
- massa VS e RWT;
- funzione sistolica (frazione di eiezione, FE);
- funzione diastolica (rapporto E/A);
- diametro della radice aortica e dell'aorta ascendente;
- pressione sistolica in arteria polmonare (PAPS) misurata come gradiente ventricolo-atriale destro, ove derivabile, più pressione venosa centrale stimata dal diametro e dal collasso inspiratorio della vena cava inferiore.

La popolazione studiata era caratterizzata, al momento della prima visita, oltre che dai già descritti parametri demografici, dai seguenti gradi di ipertensione alla diagnosi (NB: valori pressori riferiti dal paziente come PA più alta rilevata nella storia anamnestica): grado 1, 18%; grado 2, 59%; grado 3, 23%. Tra i fattori di rischio associati risultavano presenti diabete tipo 2 nel 21% dei pazienti, l'ipercolesterolemia nel 41%, ipertrigliceridemia e/o basso HDL nel 47%, sindrome metabolica (definita secondo i criteri ATP-III) nel 32%; l'obesità addominale (definita come circonferenza addominale superiore a 102 mm nell'uomo e 88 mm nella donna) è stata riscontrata nel 36% dei soggetti visitati, mentre l'abitudine al fumo era presente solo nel 12% dei casi.

RISULTATI E DISCUSSIONE

I risultati sono riassunti nella Figura 1: il 71% dei pazienti mostrava un diametro antero-posteriore dell'atrio sinistro superiore a 40 mm; il 68% aveva segni eco-Doppler di ridotta funzione diastolica; ipertrofia ventricolare sinistra (definita come massa ventricolare sinistra indicizzata superiore a 125 g/m² nell'uomo e superiore a 110 g/m² nella donna) è stata rilevata nel 77% dei pazienti: in particolare, il 57% dei soggetti esaminati mostrava ipertrofia concentrica (RWT >45), mentre solo il 20% era caratterizzato da ipertrofia eccentrica (RWT <0,45). La disfunzione sistolica (definita come FE <50%) era presente solo nel 6% dei pazienti, mentre un

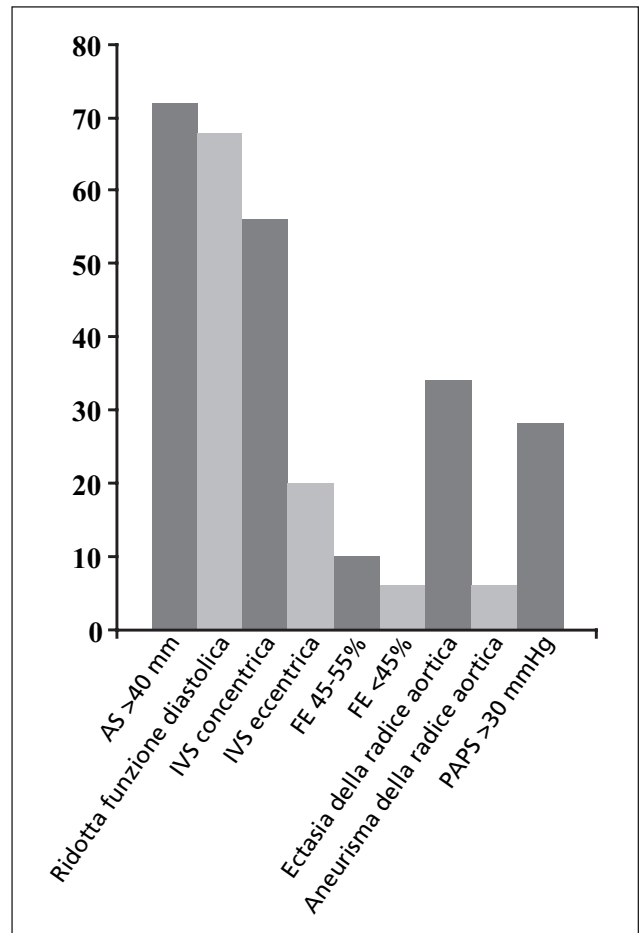


Figura 1. Principali caratteristiche dei pazienti valutati. AS: atrio sinistro. IVS: ipertrofia ventricolare sinistra. FE: frazione d'eiezione. PAPS: pressione arteriosa sistolica in arteria polmonare.

ulteriore 10% di soggetti mostrava valori compresi tra il 50% e il 55%. Il 16% dei pazienti presentava all'anamnesi uno o più episodi di fibrillazione atriale. La dilatazione della radice aortica e/o del tratto iniziale dell'aorta ascendente (definita come diametro >36 mm) è stata riscontrata nel 36% dei pazienti. Un dato per alcuni aspetti inatteso è infine quello relativo all'aumento del regime pressorio polmonare, definito come pressione polmonare sistolica superiore a 30 mmHg: questo rilievo era presente nel 27% dei casi.

La popolazione oggetto di questa osservazione presenta senza dubbio alcune caratteristiche particolari che non la rendono, probabilmente, assimilabile alla media dei pazienti ipertesi che frequentano un ambu-

latorio di medicina generale. Si tratta, infatti, di pazienti con ipertensione arteriosa di difficile controllo, spesso associata a problemi metabolici, inviati proprio per questo dal medico di medicina generale al nostro ambulatorio. Trattandosi di una casistica selezionata, è pertanto probabile che la prevalenza del danno d'organo cardiaco risulti maggiore rispetto a quella rilevabile in una popolazione "generica" di pazienti ipertesi. Risulta, ad esempio, sorprendentemente elevata la percentuale di pazienti che mostrano ingrandimento atriale sinistro (fortunatamente non correlato in modo stretto alla presenza di fibrillazione atriale), disfunzione diastolica e ipertrofia ventricolare sinistra.

Come rilevato in altre casistiche, il pattern geometrico più comune è rappresentato dall'ipertrofia concentrica, mentre meno diffusa è l'ipertrofia eccentrica. Un altro dato consono ai dati della letteratura è la prevalenza relativamente bassa di disfunzione ventricolare sinistra lieve e, più ancora, di conclamata riduzione della funzione sistolica. La perdita di elasticità dell'aorta e delle grandi arterie viene comunemente indicata come un importante determinante fisiopatologico dell'IVS. Un rilievo inatteso della nostra osservazione è l'elevata prevalenza di ectasia della radice aortica e dell'aorta ascendente, dato che evidenzia come l'aorta, almeno nel suo primo tratto, possa essere coinvolta nel decorso della malattia ipertensiva come organo bersaglio. È infine da interpretare la discreta quota di pazienti con aumento, ancorché modesto, del regime pressorio polmonare.

Va sottolineato che tutti questi pazienti erano, naturalmente, esenti da patologie polmonari o cardiache conclamate in grado di giustificare di per sé l'incremento della PAPS. Va tuttavia osservato che nel gruppo dei pazienti con PAPS aumentata rientravano soggetti con IVS, ridotta funzione contrattile ventricolare sinistra, lieve o avanzata e ridotta compliance diastolica. Un dato a nostro avviso interessante è proprio quello riguardante l'associazione tra le vari forme di danno d'organo cardiaco: si evidenzia, infatti, che tutti i pazienti con ingrandimento atriale sinistro presentano IVS, ma di questi solo il 68% ha segni di disfunzione diastolica. Inoltre, la disfunzione diastolica è presente in assenza di IVS solo nel 18% dei casi, mentre l'IVS viene segnalata in

assenza di segni di ridotta distensibilità diastolica nel 26% dei pazienti. Questi dati parrebbero indicare come, in accordo con i dati della letteratura,¹⁵ il principale determinante del volume atriale sinistro sia la massa ventricolare sinistra, mentre sembrano in contraddizione con il principio^{16,17} che indica la disfunzione diastolica generalmente precedente la comparsa di IVS.

In ogni caso, è possibile concludere che i pazienti afferenti a un ambulatorio dedicato all'ipertensione arteriosa e alla prevenzione e al trattamento dei fattori di rischio cardiovascolare sono caratterizzati da un'elevata prevalenza di danno d'organo cardiaco i cui determinanti non si limitano all'IVS. Gli indicatori di danno d'organo (ingrandimento atriale sinistro, disfunzione diastolica e sistolica del ventricolo sinistro, ectasia aortica) andrebbero quindi sempre ricercati e sistematicamente valutati nell'inquadramento del paziente iperteso, anche se le linee guida non indicano alcuni parametri, quali l'ectasia aortica o la dilatazione atriale, tra i marcatori di danno d'organo cardiaco nella malattia ipertensiva.

Bibliografia

1. Commissione congiunta SIIA, SIC, ANMCO. Ipertensione arteriosa e patologia cardiaca. Linee guida diagnostico-terapeutiche. *Ipertens Prev Cardiovasc* 2008;15-1
2. Agabiti-Rosei E, Muesan ML. Prevenzione primaria e secondaria della cardiopatia ipertensiva. *Ital Heart J* 2000;1(suppl 2):59-66
3. Grossman W, Jones D, McLaurin LP. Wall stress and patterns of hypertrophy in the human left ventricle. *J Clin Invest* 1975;56:56-64
4. Palatini P, Mormino P, Di Marco A, et al. Ambulatory blood pressure versus casual blood pressure for the evaluation of target organ damage in hypertension: complications of hypertension. *J Hypertens* 1985;3(suppl): S425-S427
5. Mancia G, Parati G. Ambulatory blood pressure monitoring and organ damage. *Hypertension* 2000;36:894-900
6. Messerli FH. Cardiovascular effects of obesity and hypertension. *Lancet* 1982;1:1165-1168
7. Trimarco B. Fattori determinanti lo sviluppo di ipertrofia ventricolare sinistra. *Aggiornamento medico* 2000;24(6):191-195
8. Schunkert H, Hense HW, Holmer S, et al. Association between a deletion polymorphism of the angiotensin-converting-enzyme gene and left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med* 1994;330:1634-1638
9. Laufer E, Jennings G, Korner P, Dewar E. Prevalence of cardiac structural abnormalities in untreated primary hypertension. *Hypertension* 1989;13:151-162
10. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al.; for the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC).

- 2007 guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2007;25(6):1105-1187
11. Muiesan ML, Salvetti M, Rizzoni D, et al. Association of change in LV mass with prognosis during long-term antihypertensive treatment. *J Hypertens* 1995;13:1901-1105
 12. Ganau A, Devereux RB, Roman MJ, et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodelling in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:1550-1558
 13. Cuspidi C, Macca G. Diagnosi di ischemia miocardica nell'ipertrofia ventricolare sinistra. *Aggiornamento medico* 2000;24(6):201-209
 14. Safar M. Arteries in clinical hypertension. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1994
 15. Milan A, Del Colle S, Caserta M, et al. La massa ventricolare sinistra e la pressione arteriosa sono i principali determinanti del volume atriale. *Ipertens Prev Cardiovasc* 2008;15(3):141

16. De Leeuw PW, Kroon AA. Hypertension and the development of heart failure. *J Cardiol Pharmacol* 1998;32(Suppl 1):S9-S15
17. Betocchi S, Hess OM. LV hypertrophy and diastolic heart failure. *Heart Fail Rev* 2000;2:333-336

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Antonio Ferrero
SC Cardiologia, Ospedale S. Croce
Piazza Amedeo Ferdinando, 3
10024 Moncalieri (TO)
Tel.: 011-6930296
Fax: 011-6930578

L'anagrelide, registrata dalla FDA nel 1997 per il controllo della trombocitosi nelle malattie mieloproliferative croniche e dall'EMA nel 2004 per la terapia di seconda linea nei trombocitemici ad alto rischio, in virtù dell'assenza di effetti leucemogeni viene preferenzialmente raccomandata, nell'ambito delle linee guida della Società Italiana di Ematologia, per i pazienti più giovani. Inoltre, grazie alla selettiva inibizione della piastrinopoiesi, l'anagrelide sta sempre più trovando impiego in combinazione con idrossiurea o interferone α nei casi in cui questi ultimi farmaci siano gravati da eccessiva tossicità ematologica o extra-ematologica. L'anagrelide, in funzione del peculiare meccanismo di azione, può interferire sul sistema cardiovascolare generando effetti collaterali, quasi sempre rappresentati da palpitazione cardiaca, che inducono l'ematologo a sospendere il farmaco, anche laddove il coinvolgimento del cardiologo adeguatamente edotto avrebbe potuto evitare tale decisione terapeutica spesso non giustificata. Questo contributo, scritto dal cardiologo Giovanni Tortorella e dall'ematologa Alessia Tieghi, entrambi operanti presso l'Arcispedale S. Maria Nuova, nasce dalla comune esigenza di offrire ai colleghi alcuni elementi ritenuti utili per la gestione delle problematiche cardiovascolari nei pazienti con trombocitemia essenziale trattati con anagrelide. Il messaggio, volutamente conciso, è basato sui dati farmacologici e clinici disponibili in letteratura, ma ancor più sull'esperienza specifica maturata nell'ambito del Registro Italiano Trombocitemia (RIT), il cui Gruppo di Studio Cardiovascolare ha retrospettivamente analizzato un'ampia casistica di pazienti trattati con anagrelide, sta conducendo sui nuovi casi uno studio prospettico con monitoraggio cardiologico clinico-strumentale e sta svolgendo un'attività di consulenza cardiologica per i Centri aderenti al RIT.

Luigi Gugliotta

Anagrelide e inibitori delle fosfodiesterasi

G. Tortorella¹, A. Tieghi², L. Gugliotta²

¹UO Degenza Cardiologia, ²UO Ematologia
Arcispedale S. Maria Nuova, Reggio Emilia

L'anagrelide è un derivato imidazoquinazolinico usato nel trattamento delle malattie mieloproliferative croniche con piastrinosi, tra cui in particolare la trombocitemia essenziale (TE). L'anagrelide è un potente inibitore della fosfodiesterasi III con un peculiare effetto trombocitopenizzante e antiaggregante piastrinico, associato tuttavia a vari effetti sul sistema cardiovascolare (vasodilatazione e aumento della contrattilità, della frequenza cardiaca e del flusso coronarico).

FOSFODIESTERASI

Le fosfodiesterasi (PDE) oggi conosciute sono raggruppabili in 11 famiglie. La PDE III, associata alle piastrine, nonché al reticolo sarcoplasmatico dei miociti cardiaci e del muscolo liscio vascolare, ha la funzione di trasformare l'AMP ciclico (cAMP) in AMP.

INIBITORI DELLE FOSFODIESTERASI

Meccanismi di azione

Gli inibitori delle PDE, impedendo l'idrolisi del cAMP in AMP, inducono:

- aumento dei livelli intracellulari di cAMP, nucleotide ciclico che svolge importante ruolo di secondo messaggero;
- prolungamento dell'azione fosforilante della protein chinasi cAMP-dipendente sui canali del Ca^{++} ;
- aumento del flusso di Ca^{++} verso l'interno della cellula (citosol);
- aumento dei livelli di Ca^{++} citosolico.

L'aumento del Ca^{++} citosolico rappresenta l'evento chiave per interpretare sia gli effetti terapeutici degli

inibitori delle PDE (inotropo positivo, vasodilatatore, trombocitopenizzante) sia i possibili effetti collaterali negativi:

- *Effetti a livello della cellula miocardica* (Fig. 1).¹ La maggiore concentrazione intracellulare di Ca^{++} si traduce in una maggiore disponibilità dello stesso ione per i fenomeni di eccito-contrazione. Gli ioni Ca^{++} danno inizio al ciclo della contrazione interagendo con la troponina C al fine di indebolire l'interazione tra troponina T e tropomiosina e rimuovere la maggior parte dell'effetto inibitorio di quest'ultima sull'interazione actina-miosina. Dall'aumentata interazione tra gli ioni calcio e le proteine contrattili scaturisce l'aumento della contrattilità miocardica, inteso come maggiore velocità di contrazione per raggiungere una forza di picco più elevata. La contrattilità, denominata anche *stato inotropo* o *stato contrattile*, è un importante regolatore del consumo mio-

cardico di ossigeno. Tra i fattori che aumentano la contrattilità ricordiamo l'attività fisica, la stimolazione adrenergica e gli agenti inotropi.

- *Effetti a livello vascolare* (Fig. 2). L'inibizione delle PDE induce un potente effetto vasodilatatore, soprattutto sui vasi di capacitanza e sul letto vascolare polmonare. Nel muscolo liscio vascolare, l'aumento del cAMP induce una cross-attivazione delle protein chinasi cGMP-dipendenti, provocando una vasodilatazione notevole non diversa dall'effetto vasodilatatore tipico dei nitrati.

Gli inibitori delle PDE sono tra i migliori farmaci utilizzati per abbassare a livello polmonare sia la pressione arteriosa sia le resistenze vascolari, motivo per il quale essi hanno assunto un ruolo chiave nelle terapie postoperatorie cardiologiche, compreso il trapianto cardiaco, e nella terapia dell'ipertensione arte-

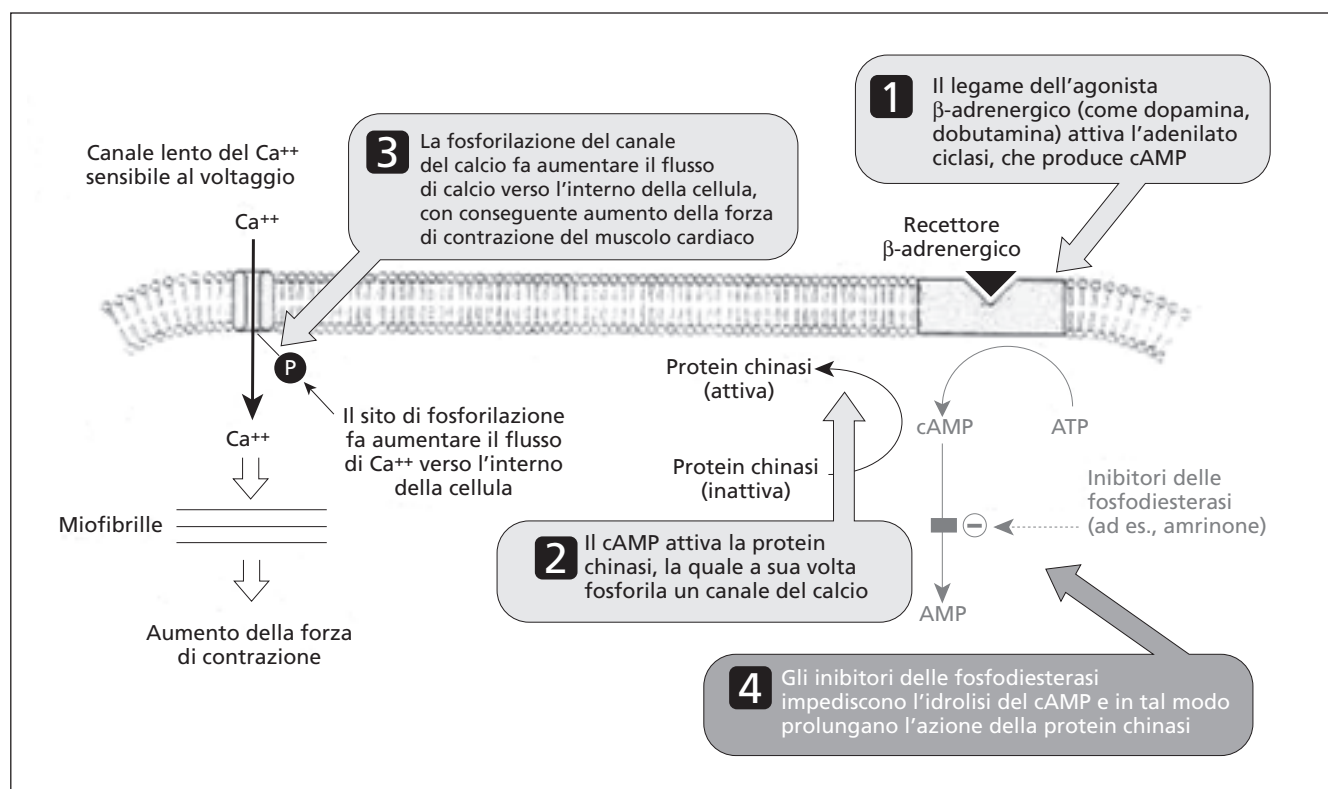


Figura 1. L'effetto finale dell'inibizione delle PDE è l'aumento dei livelli intracellulari di Ca^{++} . Dall'aumentata interazione tra gli ioni calcio e le proteine contrattili scaturisce l'aumento della contrattilità miocardica, inteso come maggiore velocità di contrazione per raggiungere una forza di picco più elevata.

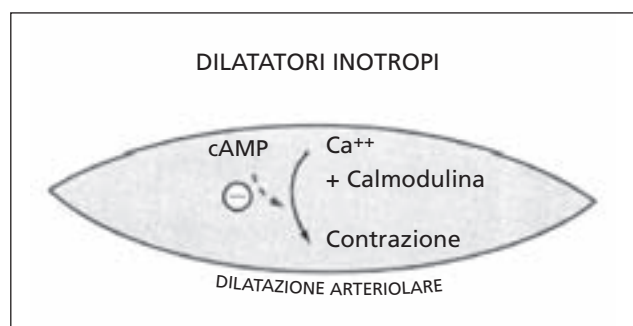


Figura 2. A livello vascolare, l'inibizione delle PDE produce un potente effetto vasodilatatore attraverso una cross-attivazione cAMP-mediata delle protein chinasi cGMP-dipendenti, responsabili dell'effetto sulla muscolatura liscia vascolare. (Modificata da Opie LH, Farmaci per il cuore, Centro Scientifico Editore, 2001.)

riosa polmonare. Gli effetti degli inibitori delle PDE poi sulla funzione vascolare peniena hanno rivoluzionato l'andrologia clinica e l'approccio al problema della disfunzione erettile maschile.

Classi di farmaci

Xantine (caffeina, teobromina, teofillina). Sono alcaloidi molto diffusi nel mondo vegetale. A esse è riconosciuta un'azione di inibizione delle PDE con effetti dose-dipendenti, sia "centrali" sia "periferici", di aumento dello stato di veglia e di allerta, di stimolazione della muscolatura scheletrica e di cardiostimolazione. Per questi, come per gli altri inibitori delle PDE, non esiste un'attività selettiva assoluta: se la teofillina è nota per i potenti effetti di broncodilatazione che la rendono insostituibile nel trattamento dell'asma, la caffeina trova impiego contro l'emicrania e ha effetti antalgici e dopanti.

Inotropi (amrinone, milrinone, enoximone, levosimendan). Sono farmaci somministrabili per via endovenosa e utilizzati nel trattamento dello scompenso cardiaco acuto.

Vasodilatatori (sildenafil, tadalafil, vardenafil). Sono indicati nel trattamento della disfunzione erettile. Il sildenafil è stato il primo composto della classe introdotto sul mercato. Le sue proprietà vasodilata-

trici lo rendono farmaco altresì indicato nel trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare.

Cilostazolo. È impiegato comunemente nel trattamento della claudicatio intermittens.

Trombocitopenizzanti (anagrelide). Approvati in Italia per il trattamento di seconda linea della trombocitemia essenziale.

Effetti indesiderati

Gli inibitori delle PDE, non possedendo un'azione farmacologica selettiva, accanto agli effetti terapeutici presentano possibili effetti indesiderati.

Palpitazione. Questo sintomo molto comune è descritto come fastidiosa percezione di un battito cardiaco intenso o rapido. Può essere provocata da una varietà di condizioni, patologiche e non, che interessano modificazioni del ritmo cardiaco o della frequenza cardiaca conseguenti più spesso a stati ipercinetici o insufficienze valvolari e comprendenti tutte le forme di tachicardia, battiti ectopici, pause compensatorie e aumento della gittata sistolica. L'attività inotropa e cronotropa positiva sviluppata dagli inibitori delle PDE giustifica l'induzione di palpitazioni. Una vera e propria tachicardia riflessa può altresì essere condizionata dall'effetto sui vasi di capacitanza (vasodilatazione).

Edema. La vasodilatazione periferica, non disgiunta dall'interferenza degli inibitori delle PDE sull'escrezione renale di Na (effetto Na-ritentivo), può condizionare la comparsa di edema, localizzato più spesso alle regioni declivi (arti inferiori), più raramente generalizzato.

Cefalea. La vasodilatazione genera cefalea.

Aritmie. L'aumento del Ca⁺⁺ intracellulare, effetto finale dell'inibizione delle PDE, a livello della cellula miocardica giustifica l'aritmogenicità di tali farmaci. Tutti i meccanismi di aritmogenesi (rientro, attività triggerata, esaltato automatismo) riconoscono nel Ca⁺⁺ un mediatore essenziale (Fig. 3). Per farmaci come l'amrinone, il milrinone e l'enoximone, utilizzati per il loro effetto inotropo positivo nell'insufficienza cardiaca, è stato dimostrato che l'impiego a dosaggi "emodina-

mici" coincide con un aumento della mortalità, in conseguenza di una maggiore incidenza di morte improvvisa su base aritmica. Nonostante questi risultati "scuraggianti", gli inibitori delle PDE sono ancora farmaci di riferimento nel trattamento dell'insufficienza cardiaca. Per contenere il loro effetto proaritmico vengono proposti due nuovi approcci: uno è l'approccio a basse dosi, che sono emodinamicamente attive, ma non sviluppino effetto proaritmico; il secondo consiste nell'associarli a un agente β -bloccante in quanto il sito di azione degli inibitori delle PDE è localizzato al di là dei recettori β -adrenergici.

Scompenso cardiaco. Gli inibitori delle PDE, in virtù del loro effetto sulla contrattilità e sulla frequenza cardiaca, principali determinanti della richiesta di ossigeno, possono potenzialmente aumentare il consumo miocardico di O_2 . Ciò può determinare il peggioramento di una sottostante concomitante malattia coronarica, nota o meno, e precipitare un vera e propria condizione di insufficienza ventricolare sinistra. Non meno

rilevante può considerarsi l'effetto diretto sulla frequenza cardiaca. L'aumento della frequenza cardiaca provoca un progressivo aumento della forza di contrazione ventricolare, secondo la nota relazione forza-frequenza. Quando la frequenza di stimolazione diventa troppo rapida, la forza diminuisce: questo perché all'effetto forza-frequenza si oppone l'effetto negativo che la riduzione della durata del riempimento ventricolare a frequenze cardiache elevate ha sulla contrattilità. Ciò rappresenta il modello fisiopatologico delle cosiddette "tachicardiomiopatie",² utilizzabile peraltro nell'interpretazione dei casi di insufficienza cardiaca riportati in corso di terapia con anagrelide.

ANAGRELIDE

L'anagrelide è stata approvata dalla FDA nel 1997 per il trattamento della trombocitosi nelle malattie mieloproliferative croniche e dall'EMA nel 2004 per la

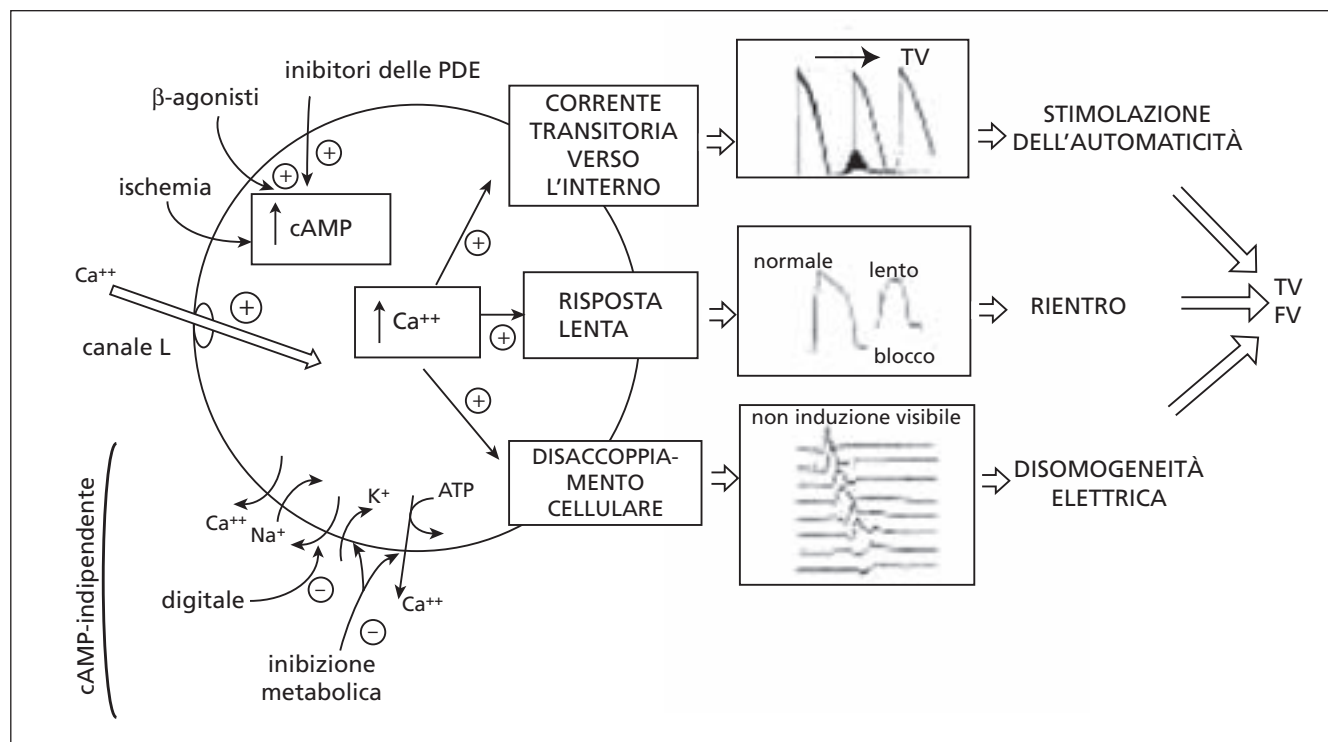


Figura 3. Tutti i meccanismi di aritmogenesi riconoscono nel Ca^{++} un mediatore essenziale: ciò giustifica l'effetto proaritmico riconosciuto agli inibitori delle PDE.

terapia di seconda linea della trombocitemia essenziale (TE). L'anagrelide, farmaco sicuramente non leucemogeno e dotato di attività inibente selettiva per la piastrinopoiesi, è raccomandata soprattutto per pazienti con lunga aspettativa di vita e, in combinazione con idrossiurea o interferone alfa, nei casi in cui questi ultimi sviluppino risposta incompleta, scarsa tollerabilità o tossicità.

Effetti dell'anagrelide sul sistema cardiovascolare

Come già ampiamente illustrato in precedenza, l'anagrelide, aumentando i livelli di cAMP, conduce a un incremento del Ca^{++} intracellulare a livello miocardico e parietale vasale, producendo un effetto inotropo e vasodilatatore. Effetti cardiovascolari sono stati riportati dai ricercatori della Mayo Clinic³ su 577 pazienti trattati con anagrelide nel 36% dei casi, con 14 (2,4%) casi di insufficienza cardiaca e 6 (1%) decessi per problemi cardiovascolari. Anche il PT1 Study,⁴ in tempi più recenti, ha riportato un'incidenza significativamente maggiore di eventi cardiovascolari non trombotici nel gruppo trattato con anagrelide rispetto a quello trattato con idrossiurea (92/405 vs 27/404; $p < 0,001$). Tale differenza, tuttavia, è sostenuta fondamentalmente dal sintomo palpitazione (63 vs 7; $p < 0,001$), mentre non significativa è la differenza di incidenza di nuovi casi di insufficienza cardiaca congestizia (14 vs 7), di aritmie e di altre più generiche complicanze non trombotiche come ipertensione, dolore toracico e aneurisma aortico. Nel complesso, dati di sicurezza sono riportati oggi su 2251 pazienti⁵ per un follow-up mediano di 7 anni; gli effetti collaterali più frequentemente segnalati sono la cefalea, la palpitazione, la ritenzione di fluidi e i disturbi gastrointestinali. In generale, essi compaiono precocemente, tendono a ridursi e a scomparire nel tempo. Sporadiche e in genere riportate in forma di case report sono le segnalazioni di cardiomiopia dilatativa (CMPD) e ipocinetica anagrelide-associata.^{6,7} Gli autori riportano una reversibilità di tale patologia dopo sospensione del farmaco, nonché una correlazione con i suoi effetti sul-

l'inotropismo, sul tono vascolare periferico e sul cronotropismo. Proprio in riferimento a quest'ultimo effetto, tachicardizzante, la natura reversibile della CMPD anagrelide-associata riporta l'attenzione sul modello fisiopatologico delle tachicardiomiopatie.² Da ultimo, un incremento del consumo miocardico di O_2 , legato all'aumento della contrattilità e della frequenza cardiaca, può determinare il peggioramento di una sottostante coronaropatia: l'incidenza di sindromi coronariche acute in corso di trattamento con anagrelide è riportata nell'1-5% dei casi.⁸

Effetti cardiovascolari dell'anagrelide

- **Comuni:** palpitazioni, tachicardia
- **Non comuni:** ipertensione, aritmia, fibrillazione atriale, tachicardia sopraventricolare, tachicardia ventricolare, sincope
- **Rari:** angina pectoris, infarto miocardico, cardiomegalia, cardiomiopia, versamento pericardico, vasodilatazione, emicrania, ipotensione posturale

Raccomandazioni di impiego dell'anagrelide

1. Un'attenta valutazione cardiologica, mirata soprattutto alla ricerca di sottostanti cardiopatie, costituisce il primo passo per un corretto approccio al paziente destinato ad assumere anagrelide. Ciò vale per qualsiasi età, ma ancor più nel caso di soggetti anziani.

Patologie cardiovascolari su cui indagare preliminarmente

- Cardiopatia ischemica
- Cardiomiopia (dilatativa, ipertrofica, restrittiva)
- Cardiopatia ipertensiva
- Valvulopatie
- Ipertensione arteriosa polmonare

2. A un'accurata anamnesi e a uno scrupoloso esame obiettivo è consigliabile sempre associare un esame ecocardiografico con l'intento di avere informa-

zioni sulle dimensioni e sui parametri di performance sistolica ventricolare sinistra (frazione di eiezione), sulla morfologia e funzione degli apparati valvolari e sull'eventuale presenza di ipertensione arteriosa polmonare.

3. La prescrizione di ulteriori esami strumentali va lasciata al giudizio del cardiologo. In taluni centri, l'esecuzione di uno stress test preliminare, su cyclette o tapis roulant, è considerata importante al pari dell'ecocardiogramma.
4. Altro punto fondamentale è quello di un'attenta anamnesi farmacologica, soprattutto nell'intento di "svelare" la contemporanea assunzione di farmaci in grado di interferire con il cronotropismo o la fun-

zione inotropica cardiaca o di farmaci con effetto di inibizione delle PDE, analogo dunque a quello dell'anagrelide.

Altri farmaci ad azione inibente la PDE III

- Xantine (caffeina, teofillina)
- Inotropi non digitali (amrinone, milrinone, enoximone, levosimendan)
- Cilostazolo
- Sildenafil

5. Non si ritiene controindicato l'uso di β -bloccanti o calcioantagonisti non diidropiridinici quali il verapamil o il diltiazem. Non sono descritte interferenze

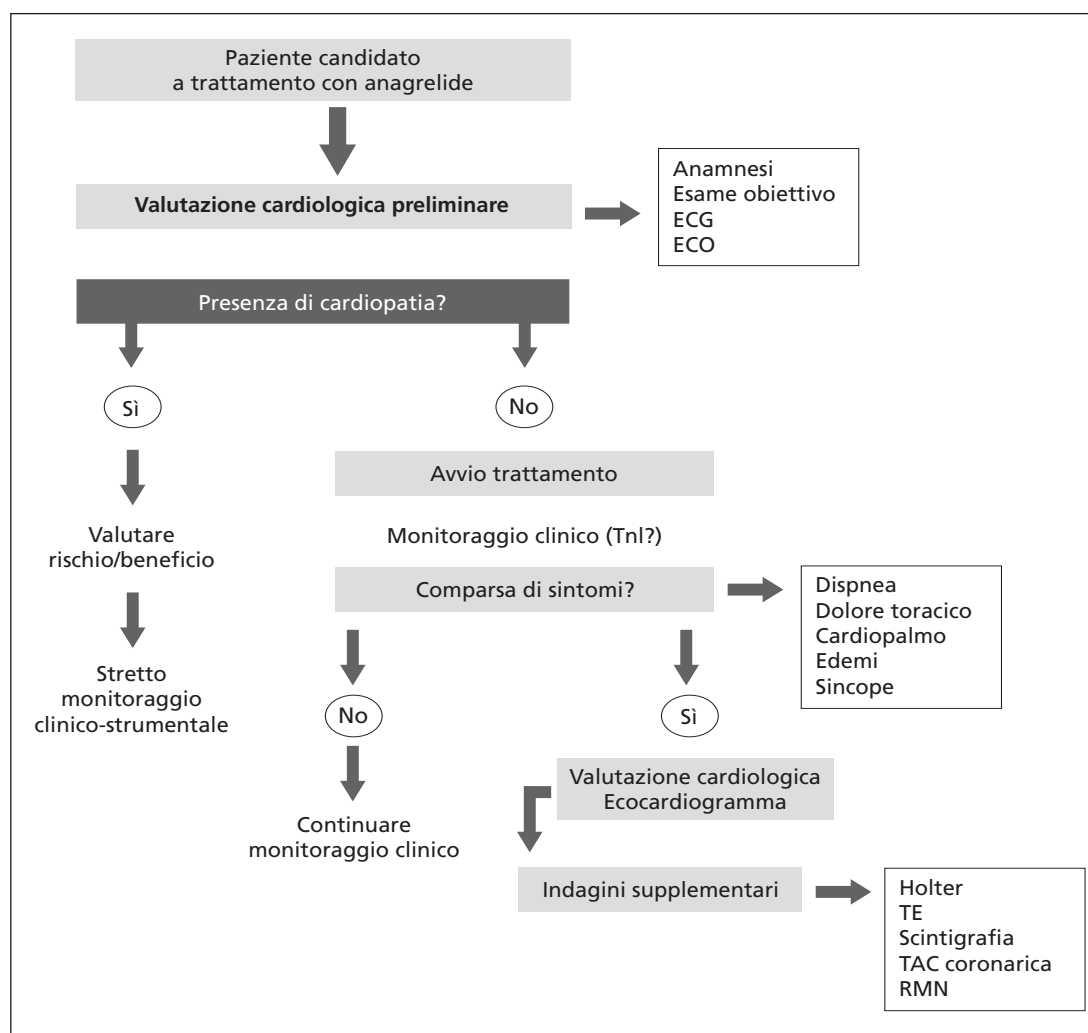


Figura 4. Proposta di approccio basale e di monitoraggio clinico e strumentale del paziente in trattamento con anagrelide. ECG: elettrocardiogramma. ECO: ecocardiogramma. Tnl: troponina I. TE: test ergometrico. RMN: risonanza magnetica nucleare cardiaca.

di tipo farmacodinamico o farmacocinetico con i farmaci inotropi digitali.

6. Uno stretto monitoraggio clinico, cogliendo il più precocemente possibile l'eventuale comparsa di sintomi come dispnea, dolore toracico, cardiopalmo o edema, comporterà l'attivazione di una consulenza cardiologica. In tale sede, a discrezione del cardiologo, potranno essere avviate anche indagini supplementari come l'ecocardiografia (valutazione della funzione contrattile ventricolare sinistra), uno stress test (valutazione della riserva coronarica, dell'inducibilità di aritmie, della tolleranza allo sforzo) e un ECG dinamico secondo Holter (valutazione della frequenza cardiaca di base e durante le normali attività, presenza di veri e propri eventi aritmici). Ancora imprecisato è il possibile contributo del dosaggio seriato dei marker di disfunzione ventricolare sinistra, come i peptidi natriuretici atriali (BNP, proBNP), o dei marcatori di danno miocardico, quali le troponine (TnI, TnT).⁹
7. In merito alla palpitazione, per garantire un più efficace controllo della frequenza cardiaca e quindi del sintomo che è di gran lunga il più frequente e comune,¹⁰ è sufficiente talora la somministrazione di un β -bloccante o di un calcioantagonista non diidropiridinico (verapamil o diltiazem).
8. La riduzione della posologia dell'anagrelide quasi sempre è in grado di ovviare agli effetti cardiovascolari indesiderati, che sono dose-dipendenti e reversibili.
9. L'approccio a basse dosi, magari in associazione con altri farmaci, può proporsi come valida alternativa in grado di mantenere l'efficacia citoriduttrice e il controllo degli effetti indesiderati.

Già da qualche anno il Gruppo di Studio Cardiovascolare, operante nell'ambito del Registro Italiano Trombocitemia (RIT), costituisce un punto di riferimento per gli ematologi interessati al problema della tossicità cardiovascolare da anagrelide. La flow chart (Fig. 4), proposta dal suddetto gruppo, è adottata presso il

Centro di Ematologia dell'Ospedale di Reggio Emilia e presso i Centri RIT interessati, nell'ambito di uno studio prospettico al quale si può chiedere di partecipare (modulistica scaricabile dal sito del RIT www.trombocitemie.it). Tale flow-chart è utilizzabile per *uniformare l'approccio cardiologico* clinico e strumentale del paziente in fase sia iniziale sia di follow-up. Si ricorda che per i Referenti dei Centri aderenti al RIT c'è la possibilità di richiedere una *consulenza cardiologica* tramite il sito su menzionato.

Bibliografia

1. Braunwald E. Heart Disease. A textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia: WB Saunders Company, 2001
2. Shinbane JS. Tachycardia-induced cardiomyopathy: a review of animal models and clinical studies. J Am Coll Cardiol 1997;29:709-715
3. Anagrelide Study Group. Anagrelide, a therapy for thrombocythemic states: experience in 577 patients. Am J Med 1992;92:69-76
4. Claire NH. Hydroxyurea compared with anagrelide in high-risk essential thrombocythemia. N Engl J Med 2005;353:33-45
5. Fruchtman SM. Anagrelide: analysis of long term efficacy, safety and leukemogenic potential in myeloproliferative disorders. Leuk Res 2005;29:481-491
6. James CW. Anagrelide induced cardiomyopathy. Pharmacotherapy 2000;20:1224-1227
7. Jurgens DJ. Anagrelide associated cardiomyopathy in polycythemia vera and essential thrombocythemia. Haematologica 2004;89:1394-1395
8. Lin GM. Acute coronary syndromes and anagrelide. Int J Cardiol 2007;117:e17-e19
9. Cardinale D. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. Circulation 2004;109:2749-2754
10. Birgegard G. Adverse effects and benefits of two years of anagrelide treatment for thrombocythemia in chronic myeloproliferative disorders. Haematologica 2004;89:520-527

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Giovanni Tortorella
 UO di Cardiologia
 Arcispedale S. Maria Nuova
 Viale Risorgimento, 80
 42100 Reggio Emilia
 Tel.: 0522296434
 E-mail: Giovanni.Tortorella@asmn.re.it

Un caso clinico di tachicardia in paziente ematologico risolto dalla collaborazione con il cardiologo

G. Tortorella¹, A. Tieghi², L. Gugliotta²

¹UO Degenza Cardiologia, ²UO Ematologia
Arcispedale S. Maria Nuova, Reggio Emilia

CASO CLINICO

Il caso clinico di seguito riportato è esemplificativo di quanto detto nella precedente rubrica di Farmacologia Clinica, inoltre testimonia la necessità di una stretta collaborazione tra ematologo e cardiologo; quest'ultimo preferibilmente dovrebbe essere "esperto" delle problematiche cardiovascolari legate all'uso dell'anagrelide.

Donna del 1948 seguita presso il Centro di Ematologia di Reggio Emilia:

- 1998: riscontro occasionale di piastrinosi (piastrine 573.000/mm³);
- 1999: diagnosi di TE secondo i criteri PVSG; basso rischio cardiovascolare per cui inizia solo **antiaggregante** (ASA 100 mg/die);
- febbraio 2000: GB 12.270/mm³, piastrine 1.054.000/mm³; inizia citoreduzione con **interferone α** (IFN α);
- marzo 2000: sospende IFN α per intolleranza e prosegue con solo ASA;
- giugno 2001: inizia terapia antipertensiva con **nifedipina** (ECG normale); piastrine 1.073.000/mm³; inizia IFN pegilato;
- agosto 2002: sospende IFN pegilato per intolleranza e prosegue con solo ASA;
- novembre 2003: piastrine 1.361.000/mm³; inizia terapia con **anagrelide**, con comparsa di cardiopalmo e cefalea, raggiungendo però la remissione completa.

La paziente consulta ripetutamente il proprio cardiologo di fiducia, che non adotta provvedimenti terapeutici specifici né richiede indagini supplementari umorali o strumentali;

- febbraio 2007: cardiopalmo ingravescente e invalidante. Valutazione cardiologica da parte del consulente ospedaliero coinvolto nel progetto di monitoraggio prospettico dei pazienti trombocitemici trattati con anagrelide:
 - esame obiettivo: toni cardiaci validi con frequenza >100 b/min
 - ECG (Fig. 1): tachicardia sinusale (105 b/min) e segni di iniziale sovraccarico ventricolare sinistro
 - ecocardiogramma (Fig. 2): ipercinesia ventricolare sinistra deducibile dal parametro di frazione di eiezione (FE = 75%).

Al sintomo cardiopalmo corrisponde la documentazione strumentale di un'attività cardiaca esaltata in termini sia di cronotropismo (tachicardia sinusale) sia di inotropismo (ipercinesia biventricolare). Decisivo pertanto risulta in questo caso il contributo dato, oltre che dall'ECG, soprattutto dall'ecocardiogramma. Scarsa attenzione era stata data, in occasione delle precedenti consulenze cardiologiche, all'assunzione contemporanea di un farmaco come la nifedipina, noto per la sua potente azione vasodilatatrice, ma anche per gli effetti riflessi sulla frequenza cardiaca.

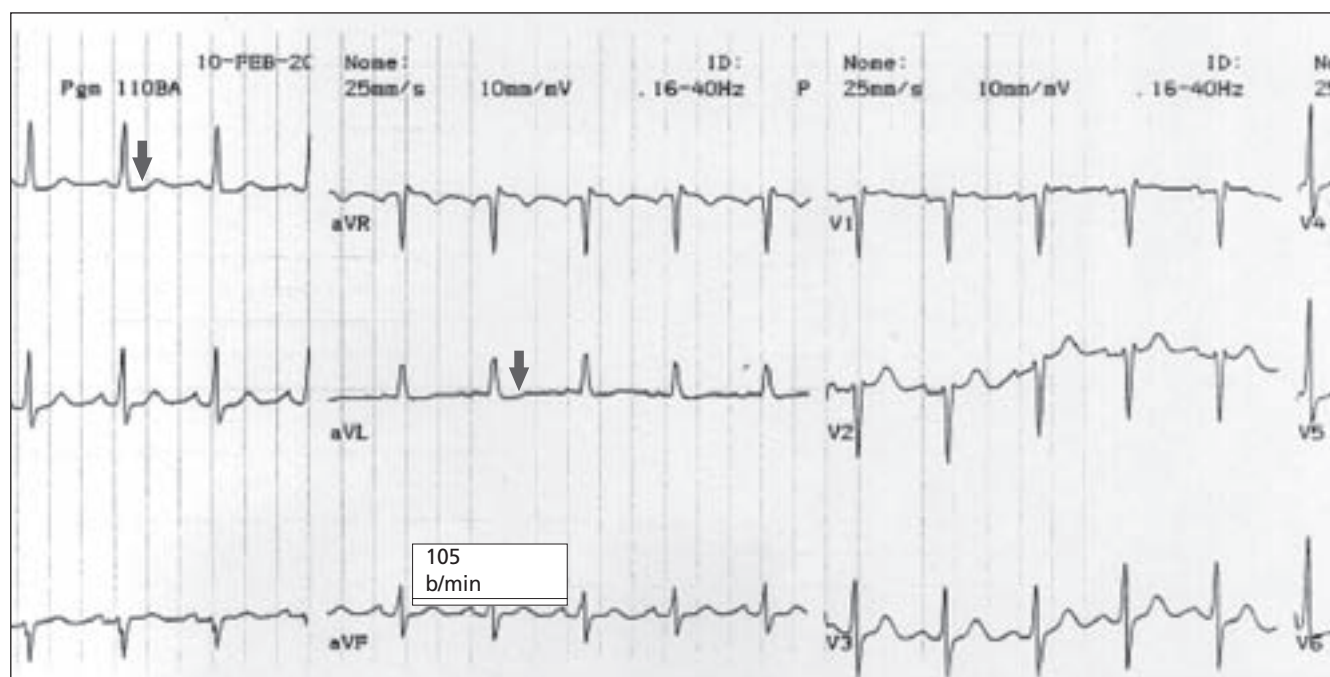


Figura 1. Elettrocardiogramma. La FC >100 indica la presenza di una tachicardia sinusale; le frecce mostrano alterazioni del tratto ST ("rigido" e lievemente sottoslivellato) compatibili con un quadro di iniziale sovraccarico ventricolare sinistro.

REFERTO

VS non dilatato, di normale spessore, ipercinetico (FE 75%)
AS nei limiti
Radice aortica nella norma
IM minima
VD non dilatato, ipercinetico (TAPSE 25 mm)
IT lieve. Gradiente V/A destro pari a 28 mmHg
PAPS 35 mmHg
Non versamento pericardico

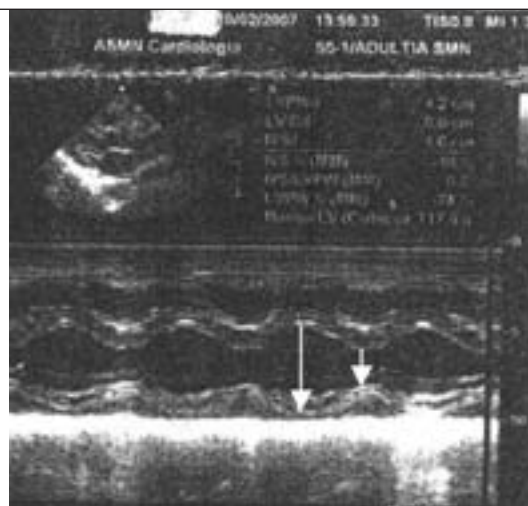


Figura 2. Ecocardiogramma. La frazione di eiezione (FE) è un parametro di funzione contrattile. Il dato rilevato (75%; VN $\geq 50\%$) esprime un'ipercinesia ventricolare sinistra. Anche il TAPSE (25 mm; VN 17-20 mm) riveste lo stesso significato, con riferimento al ventricolo destro.

Provvedimenti

- Sospensione della nifedipina.
- Modifica della terapia antipertensiva: prescrizione di inibitore dei recettori dell'angiotensina.
- Avvio di terapia con β -bloccante (bisoprololo) in quanto farmaco in grado di antagonizzare gli effetti legati all'inibizione delle fosfodiesterasi anagrelide-mediata.
- Mantenimento della terapia con anagrelide.



Figura 3. Elettrocardiogramma. Normale FC e scomparsa dei segni di sovraccarico del ventricolo sinistro.

Rivalutazione cardiologica dopo 1 mese

- Risoluzione del cardiopalmo.
- ECG (Fig. 3) che documenta frequenza cardiaca normale (75 b/min) e scomparsa dei segni di sovraccarico ventricolare sinistro.

Provvedimenti

- Conferma dello schema terapeutico con inibitore dei recettori dell'angiotensina e con β -litico (titolato ulteriormente a dosaggio maggiore).

CONCLUSIONI

Il caso clinico focalizza l'attenzione sul sintomo cardiopalmo, molto comune in corso di terapia con anagrelide, ma che spesso si risolve spontaneamente nell'arco di poche settimane. Un'accurata valutazione cardiologica, clinica e strumentale, oltre a un'attenta anamnesi farmacologica, sono tappe essenziali nell'approccio al paziente in trattamento con anagrelide.

La sospensione della nifedipina, calcioantagonista di-idropiridinico dotato di una potente azione vasodilatatrice periferica e di altrettanto ricorrente tachicardia riflessa, e l'inserimento del β -bloccante in grado di antagonizzare gli effetti legati all'inibizione delle fosfodiesterasi anagrelide-mediata, hanno consentito di superare il problema e garantire il mantenimento della terapia con anagrelide.

Una stretta collaborazione tra ematologo e cardiologo rappresenta l'elemento chiave per un corretto approccio alle problematiche cardiovascolari legate all'uso dell'anagrelide. È essenziale che entrambi abbiano adeguata conoscenza del meccanismo di azione del farmaco, dei possibili effetti collaterali legati al suo uso e delle sue possibili interazioni con altri farmaci.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Giovanni Tortorella
UO di Cardiologia
Arcispedale S. Maria Nuova
Viale Risorgimento, 80
42100 Reggio Emilia
Tel.: 0522296434
E-mail: Giovanni.Tortorella@asmn.re.it

Un blocco di branca evanescente

V. Carbone, G. Oreto

Dipartimento di Malattie Cardiovascolari e Toraciche, Università di Messina

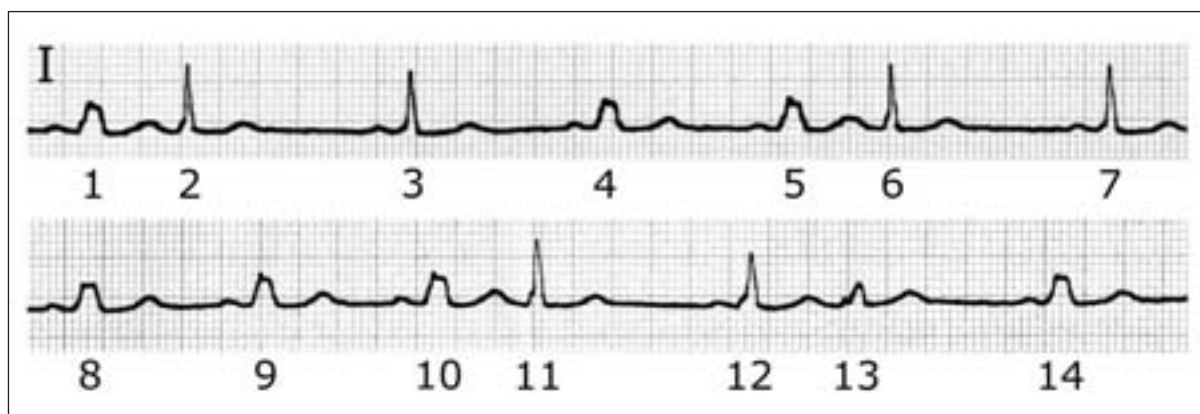


Figura 1.

Un disturbo di conduzione può talvolta scomparire o attenuarsi inaspettatamente. Di solito ci si attende che la conduzione peggiori quanto più il ciclo cardiaco si riduce, cioè quanto più la frequenza cardiaca è elevata, ma vi sono casi in cui impulsi precoci vengono condotti meglio di quelli tardivi. Un esempio di questo fenomeno si realizza nel caso che segue.

La Figura 1 mostra ritmo sinusale interrotto da complessi prematuri. Tutti i battiti hanno un aspetto da blocco di branca sinistra, anche se in molti il blocco di branca è incompleto. Mentre, infatti, la maggioranza dei complessi è molto larga (circa 0,16 secondi) e ha un aspetto a "R con plateau", alcuni (battiti 2, 3, 6, 7, 11, 12) sono relativamente stretti; in questi, il blocco di branca sinistra è riconoscibile per l'assenza di onda q e soprattutto per l'evidente rallentamento iniziale.

I complessi 2, 6, 11 e 13 sono extrasistoli atriali. Per quanto non siano chiaramente evidenti onde P premature prima dei QRS suddetti, la pausa non compensatoria che li segue dimostra che un impulso atriale precoce è intervenuto a depolarizzare gli atri in anti-

cipo e che tale impulso si è poi comunicato ai ventricoli. L'ipotesi di un'origine ventricolare dei complessi prematuri "stretti" non è sostenibile, visto che essi: (1) mostrano quasi sempre un'attivazione ventricolare meno alterata rispetto a quella dei battiti sinusali e (2) hanno la stessa morfologia dei battiti 3, 7 e 12 che sono certamente sinusali. Anche l'ipotesi di un'origine giunzionale delle extrasistoli appare poco probabile, se pure non del tutto escludibile.

Il blocco di branca, tuttavia, è spesso "incompleto" non solo in battiti tardivi, che intervengono al termine di una pausa postextrasistolica (complessi 3, 7, 12), ma anche in alcuni complessi QRS precoci (2, 6, 11, 13). Se la relativa "normalizzazione" della conduzione intraventricolare al termine di intervalli R-R lunghi esprime un blocco tachicardia-dipendente o in fase 3, perché impulsi prematuri, i quali concludono intervalli molto più brevi dei cicli sinusali, incontrano anch'essi la branca sinistra abbastanza responsiva tanto da esitare in una conduzione intraventricolare meno alterata?

La spiegazione di questo fenomeno è la *conduzione supernormale*, termine con il quale si definisce una conduzione non realmente migliore di quella normale, ma semplicemente meno alterata di quella riscontrabile nella maggior parte dei battiti.¹⁻¹⁰ La supernormalità si realizza solo in presenza di un disturbo di conduzione ed è caratterizzata dal fatto che impulsi relativamente precoci sono condotti meglio di quelli più tardivi. Questo fenomeno è paradossale poiché, di norma, quanto più un impulso è prematuro tanto più è probabile che esso incontri, nel diffondersi, tessuto in stato

di refrattarietà e quindi si blocchi o venga condotto con maggior rallentamento.¹⁰ La conduzione supernormale interessa esclusivamente le cellule “rapide” sodio-dipendenti, tipicamente quelle delle branche, e mai il nodo A-V, che è costituito da cellule “lente” calcio-dipendenti.^{5,10} Il fenomeno dipende verosimilmente dall’eccitabilità supernormale, espressione con cui si indica la capacità di una cellula a rispondere a uno stimolo sottosoglia quando questo intervenga durante una transitoria fase di iperpolarizzazione, che si realizza al termine della fase 3 del potenziale d’azione.^{5,10}

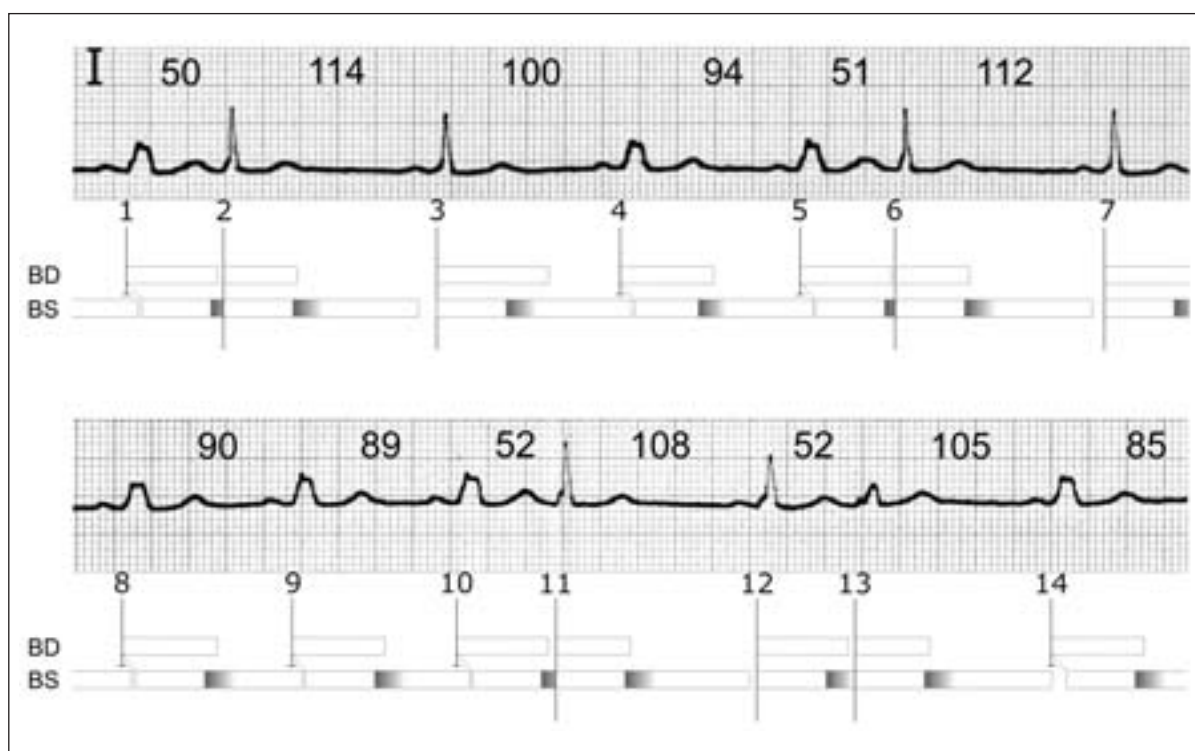


Figura 2.

Il meccanismo che spiega l’inattesa migliorata conduzione degli impulsi atriali prematuri è presentato nel diagramma della Figura 2, dove le barre orizzontali chiare rappresentano i periodi refrattari delle branche destra (BD) e sinistra (BS). Il periodo refrattario della branca sinistra è prolungato: impulsi sinusali che raggiungono i ventricoli con intervalli fino a 105 centesimi di secondo incontrano la branca refrattaria ed esitano in complessi QRS con morfologia da

blocco di branca sinistra (battiti 4, 5, 8, 9, 10, 14), mentre per intervalli R-R più lunghi (battiti 3, 7, 12) il blocco di branca si attenua nettamente, pur senza scomparire del tutto. Nella fase “precoce” del periodo refrattario della branca sinistra è presente una breve fase di conduzione supernormale (area scura): gli impulsi atriali prematuri 2, 6 e 11 cadono durante la parte iniziale del periodo di supernormalità e danno esito a battiti con morfologia identica a quella dei com-

plessi tardivi. Il complesso 13 esprime un grado di blocco intermedio fra quello dei battiti "larghi" e quello dei complessi "stretti" perché l'impulso corrispondente interviene durante la parte finale del periodo di supernormalità, quando il miglioramento della conduzione è minimo.

Il diagramma mostra, infine, come ogni volta che un impulso si blocca in senso anterogrado nella branca sinistra, questa sia attivata tardivamente e in senso retrogrado: dopo avere depolarizzato il ventricolo destro, l'impulso attraversa il setto (linee oblique tratteggiate nel diagramma), si comunica al ventricolo sinistro e raggiunge infine la branca sinistra. Questo fenomeno, definito *linking*,¹⁰ induce uno "spostamento a destra" del periodo refrattario della branca interessata, per cui questa permane in stato di refrattarietà per un intervallo maggiore, misurato dall'inizio del QRS, di quanto si osserva quando la branca è attivata normalmente in senso anterogrado, come accade nei battiti 2, 3, 6, 7, 11, 12, 13. È proprio a causa di questo "spostamento a destra" del periodo refrattario della branca sinistra che gli impulsi atriali prematuri riescono a cadere durante la fase di conduzione supernormale, tanto da esitare in un blocco incompleto della branca.

Bibliografia

1. Contro S, Magri G, Natali G. Premature beats overcoming impaired intraventricular conduction. Supernormal phase of intraventricular conduction. *Am Heart J* 1956;51:378-382
2. D'Cruz IA. Supernormal intraventricular conduction. *J Electrocardiol* 1971;4:240-244
3. Klein HO, Di Segni E, Kaplinsky E, et al. The supernormal phase of intraventricular conduction: normalization of intraventricular conduction of premature atrial beats. *J Electrocardiol* 1982;15:89-97
5. Oreto G. Conduzione supernormale intraventricolare. Analisi di un caso. *Clin Ter Cardiovasc* 1983;2:221-225
5. Levy RJ, Salerno JA, Nau GJ, et al. A reappraisal of supernormal conduction. In: Rosenbaum MB, Elizari MV (eds). *Frontiers of cardiac electrophysiology*. The Hague: Martinus Nijhoff Publishers, 1983:427-456
6. Oreto G, Luzzza F, Mangano AM. Conduzione A-V "supernormale" in corso di aritmia atriale caotica. *G Ital Cardiol* 1983;13:192-196
7. Luzzza F, Oreto G, Donato A, et al. Supernormal conduction in the left bundle branch unmasked by the linking phenomenon. *PACE* 1992;15:1248-1252
8. Moore EN, Spear JF, Fisch C. "Supernormal" conduction and excitability. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1993;4:320-337
9. Oreto G, Smeets JL, Rodriguez LM, et al. Supernormal conduction in the left bundle branch. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1994;5:345-349
10. Oreto G, Luzzza F, Satullo G, Donato A. I disordini del ritmo cardiaco. Torino: Centro Scientifico Editore, 1997:262-287

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Giuseppe Oreto
Via Terranova, 9
98122 Messina
E-mail: oretogmp@tin.it

Un caso di amiloidosi cardiaca

D. Sartorio, S. Pietralunga,
C. Reverberi, A. Aldrovandi

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

EZIOLOGIA

La patologia deriva dalla deposizione di materiale proteico nei tessuti che si può sviluppare a partire da diversi meccanismi patogenetici. L'amiloide può essere evidenziata in tutti gli organi, ma le manifestazioni cliniche si hanno solamente se l'infiltrazione è sufficientemente estesa. Si distinguono:

- 1) *Amiloidosi primaria*: causata da deposizione di proteina amiloide costituita da porzioni di catene leggere immunoglobuliniche prodotte da una popolazione monoclonale di plasmacellule, generalmente nel corso di mieloma multiplo.
- 2) *Amiloidosi secondaria*: anche definita sistemica reattiva, è determinata dalla deposizione di una proteina (nota come AA) di natura non immunoglobulinica.
- 3) *Amiloidosi familiare*: malattia autosomica-dominante che determina la produzione di una proteina variante di trasporto della prealbumina (*transtiretina*); può mostrare tre differenti quadri clinici: (a) neuropatia progressiva; (b) cardiomiopatia (generalmente si presenta come manifestazione unica non associata alle altre ed è più comune nei neri rispetto ai bianchi); (c) nefropatia.
- 4) *Amiloidosi sistemica senile*: secondaria alla deposizione di una proteina simile al peptide natriuretico atriale o di transtiretina; si tratta di una forma la cui incidenza è in aumento continuo a causa del progressivo incremento dell'età media della popolazione. Va sottolineato come sia estremamente frequente rin-

venire depositi dispersi di amiloide a livello atriale e aortico in soggetti di età superiore a 80 anni e come questa condizione possa essere predisponente all'insorgenza di fibrillazione atriale.

CARATTERISTICHE DELL'AMILOIDOSI CARDIACA

L'entità e la gravità dell'interessamento cardiaco dipendono dal tipo di amiloidosi. Nell'amiloidosi primaria l'interessamento cardiaco è sempre presente, ma solo in 1/3 dei pazienti è clinicamente manifesto, benché si tratti della prima causa di morte relativamente a questa forma. L'amiloidosi secondaria mostra raramente un significativo interessamento cardiaco, mentre nell'amiloidosi familiare questo è tardivo ma rilevante (soprattutto del sistema di conduzione) in circa un quarto dei pazienti. Nella forma senile, l'amiloidosi mostra uno spettro di manifestazioni che vanno da modesti depositi atriali non clinicamente manifesti a massivo interessamento ventricolare che causa insufficienza cardiaca. L'amiloidosi cardiaca colpisce prevalentemente il sesso maschile e insorge per lo più intorno ai 35-40 anni di età.

ANATOMIA PATOLOGICA

Dal punto di vista *macroscopico* si evidenzia lieve dilatazione atriale associata a normali dimensioni ven-

tricolari; le pareti ventricolari destre e sinistre sono tipicamente ispessite, rigide e di consistenza gommosa; a livello *microscopico* si riscontra deposizione di amiloide tra le fibre muscolari cardiache (assai frequente è l'interessamento massiccio dei muscoli papillari, mentre diffuso, ma meno frequente, è l'interessamento endocardico di atri e ventricoli). L'amiloidosi può inoltre determinare depositi o ispessimenti a livello valvolare (che possono produrre soffi all'auscultazione), nonché depositi nella tonaca media e nell'avventizia di vasi cardiaci arteriosi e venosi che talora causano una significativa riduzione del lume.

CLINICA

Si identificano quattro fondamentali forme cliniche, spesso sovrapposte tra loro.

- 1) *Cardiomiopatia restrittiva*: determinata sia dagli infiltrati di amiloide a livello miocardico sia dalla depressione della funzione diastolica secondaria alle catene immunoglobuliniche leggere circolanti. Dal punto di vista clinico prevalgono i segni di scompenso destro (frequente riscontro di edemi declivi rispetto a ortopnea e dispnea parossistica notturna, che si riscontrano con minor frequenza).
- 2) *Scompenso cardiaco*: secondario alla disfunzione sistolica che in genere appare tardivamente nel corso della malattia.
- 3) *Ipotensione ortostatica*: presente nel 10% circa dei casi; è dovuta a molteplici fattori (infiltrazione di amiloide a livello dei vasi e del sistema nervoso autonomo, ipovolemia secondaria a sindrome nefrosica).
- 4) *Alterazioni a carico del sistema di conduzione*: è la forma meno comune di presentazione e può risultare in aritmie che si manifestano clinicamente con sincope o morte cardiaca improvvisa.

All'esame obiettivo si possono riscontrare segni di scompenso cardiaco (prevalentemente destro), soffi da rigurgito valvolare, una ridotta pressione differenziale e valori di pressione arteriosa nella norma o ridotti.

DIAGNOSTICA

Non invasiva

La *radiografia del torace* può mostrare cardiomegalia nel caso di disfunzione sistolica, mentre nelle forme caratterizzate da un quadro restrittivo si hanno normali dimensioni cardiache; è possibile evidenziare anche segni di congestione polmonare.

L'*elettrocardiogramma* evidenzia la presenza di bassi voltaggi, benché siano comuni anche blocchi di branca e deviazioni assiali. Si possono inoltre evidenziare aspetti di pseudonecrosi (onde R piccole o assenti nelle precordiali destre o, meno frequentemente, onde Q inferiori), nonché aritmie sopraventricolari (soprattutto fibrillazione atriale) e ventricolari.

All'*ecocardiografia* si mettono in luce ispessimento delle pareti ventricolari associato a ridotte dimensioni cavitari, dilatazione atriale e ispessimento del setto interatriale. È inoltre possibile riscontrare la presenza di versamento pericardico non tamponante, tessuto miocardico di aspetto granuloso e brillante (secondario ai depositi di amiloide), ispessimento delle valvole e, talvolta, disfunzione sistolica del ventricolo sinistro. La valutazione Doppler consente di accertare la presenza di disfunzione diastolica.

La *scintigrafia* con tecnezio-99m pirofosfato e altri agenti sfrutta la loro capacità di legarsi al sito di legame per il calcio dell'amiloide, evidenziandone i depositi a livello cardiaco. È possibile inoltre rilevare l'infiltrazione di tessuto miocardico da parte di amiloide anche attraverso *risonanza magnetica nucleare*.

Invasiva

Lo *studio elettrofisiologico* può evidenziare disturbi a carico del sistema di conduzione, ma è soprattutto la *biopsia* a essere un elemento utile per la diagnosi. Un aspirato di grasso addominale è la procedura dotata di maggiore semplicità, sensibilità e sicurezza; in caso di negatività, è possibile ricorrere alla biopsia miocardica. La valutazione immunoistochimica consente di distinguere il tipo di amiloidosi.

Diagnosi differenziale

Se l'ipertrofia delle pareti ventricolari si presenta asimmetrica, la presenza di bassi voltaggi all'ECG consente di distinguere l'amiloidosi dalla cardiomiopatia ipertrofica. Il riempimento diastolico rapido è caratteristicamente ridotto nella patologia restrittiva da amiloidosi, esattamente al contrario di quanto accade nella pericardite costrittiva.

TRATTAMENTO

La terapia è di norma scarsamente efficace, con una sopravvivenza media inferiore a un anno; nell'amiloidosi primaria è descritto un certo miglioramento della prognosi in seguito all'uso di agenti alchilanti. È possibile un uso cauto di glucosidi digitalici per il controllo della risposta ventricolare in corso di fibrillazione atriale, mentre non viene ritenuto vantaggioso l'uso di calcioantagonisti a causa del loro effetto inotropo negativo. In caso di scompenso cardiaco è possibile un uso attento di diuretici e vasodilatatori a basso dosaggio a causa del rischio di ipotensione e ipoperfusione. Nei pazienti con marcata stasi atriale è indicata l'anticoagulazione anche in assenza di aritmie, in ragione dell'elevato rischio tromboembolico, mentre i pazienti con disturbi di conduzione sintomatici pos-

sono trarre beneficio dall'impianto di pacemaker. L'amiloidosi primaria può altresì richiedere i provvedimenti terapeutici resi necessari dal mieloma multiplo, tra cui chemioterapia e trapianto di midollo osseo. Una piccola quota di pazienti è stata sottoposta a trapianto cardiaco con modesti risultati (sopravvivenza del 30% a 5 anni) a causa sia della progressione dell'amiloidosi in altri organi sia della recidiva di amiloidosi su cuore trapiantato.

CASO CLINICO

Nel mese di febbraio 2009 si è presentato alla nostra osservazione per sottoporsi a ecocardiogramma trans-toracico un paziente di 40 anni sintomatico per lieve dispnea ed edemi declivi, che un anno prima era stato sottoposto a test ergometrico e coronarografia risultati entrambi negativi. All'ECG si evidenziava la presenza di bassi voltaggi, mentre l'ecocardiogramma TT riscontrava una severa ipertrofia concentrica del ventricolo sinistro (1,8 cm), lieve e diffusa ipocinesia condizionante una lieve riduzione della cinetica globale del ventricolo sinistro (FE 45%), dilatazione atriale sinistra e pattern Doppler transmitralico da alterato rilasciamento (Fig. 1). Il setto interatriale mostrava aspetto iper-rifrangente e si evidenziava inoltre un lieve versamento pericardico circonferenziale. Nel sospetto diagnostico di amiloidosi cardiaca, venivano effettuati RMN e ago-aspirato di tessuto adiposo sottocutaneo periombelicale, che confermavano la presenza di amiloide. Sono quindi stati eseguiti accertamenti volti a escludere un'amiloidosi primitiva e in seguito si è avviato un programma di ulteriore approfondimento diagnostico e di stretto follow-up, tuttora in corso.

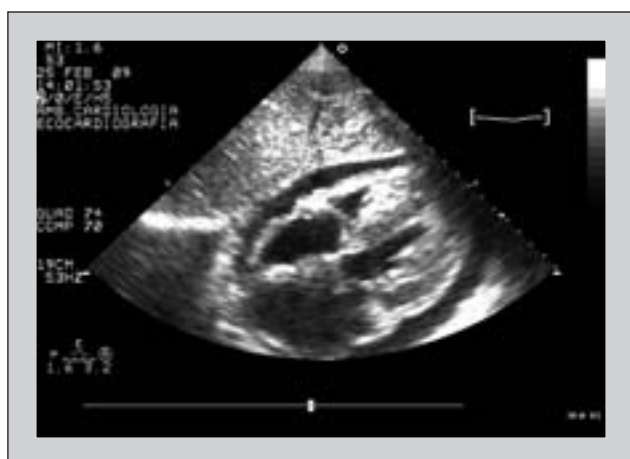


Figura 1. Immagine registrata da finestra sottocostale che evidenzia le caratteristiche del caso clinico descritto.

Lettere consigliate

Braunwald E, Zipes DP, Libby P, Bonow R. Malattie del cuore, 7a edizione. Milano: Elsevier, 2008

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA
dan77@email.it

Nuovi orientamenti della giurisprudenza sulla responsabilità professionale del medico: verso una riapertura del dialogo tra diritto e scienza?

A. Balsamo

Magistrato della Corte di Cassazione, Roma

RUOLO PRIMARIO DEL “FORMANTE GIURISPRUDENZIALE” NELLA DEFINIZIONE DELLA RESPONSABILITÀ PROFESSIONALE DEL MEDICO

Quello della responsabilità medica è un settore in cui il ruolo della giurisprudenza ha, come è stato esattamente osservato in dottrina,¹ un valore preminente. Le decisioni dei giudici rappresentano non solo il naturale terreno di prova della tutela normativamente apprestata al bene supremo della vita e della salute, ma anche il frutto della mutata percezione dell'*ars medica* registratasi nel corso degli ultimi cinquant'anni in una società sempre più carica di attese; è noto il paradosso secondo cui al miglioramento delle tecniche sanitarie di cura fa da contraltare l'incremento dei processi contro i medici.² Nella più recente evoluzione della giurisprudenza si stanno delineando nuovi equilibri, destinati con ogni probabilità a riaprire il dialogo tra diritto e scienza. Ciascuna delle due discipline progredisce normalmente mediante una rivoluzione silenziosa e decentrata,³ che prima destruttura e poi ricompone in un nuovo mosaico i tasselli già esistenti. Da questa incessante evoluzione emergono, oggi, non i presupposti di uno scontro tra culture, ma piuttosto una precisa conferma empirica della tesi secondo cui la cultura della scienza fonda quella

del diritto e viceversa, costruendo così un intenso sodalizio dal quale viene prodotto il nostro sapere scientifico e sociale.³

FONDAMENTO DELL'ATTIVITÀ MEDICA E PRINCIPIO DEL CONSENSO INFORMATO: IL NUOVO PUNTO DI EQUILIBRIO RAGGIUNTO DALLA GIURISPRUDENZA

Tutto il dibattito sulla responsabilità professionale del medico e sulla bioetica è stato influenzato, negli ultimi decenni, dal problema del fondamento di liceità dell'attività medico-chirurgica. La diversità di vedute sul punto ha condizionato non solo il “diritto vivente”, ma anche le prospettive di riforma legislativa. Ad esempio, nel più recente progetto di riforma del Codice Penale (quello elaborato dalla Commissione Pisapia) non si è ritenuto di disciplinare la scriminante dell'attività medico-chirurgica proprio per effetto della radicale diversità degli orientamenti emersi nel corso della discussione. La dottrina e la giurisprudenza sono state da tempo profondamente divise tra due posizioni: quella che individua il fondamento di liceità dell'attività medico-chirurgica facendo ricorso alle scriminanti codicistiche o alla categoria delle scriminanti tacite e quella che fa leva sull'autolegittimazione del-

l'attività medica, lecita in quanto funzionale al bene costituzionalmente protetto della salute.

La questione sembra avere adesso trovato una valida soluzione nella sentenza n. 2437 del 21 gennaio 2009 (ud. 18 dicembre 2008) delle Sezioni Unite Penali della Corte di Cassazione (ric. Giulini e altro). Tale pronuncia, infatti, muove dal sostanziale recepimento in sede penale della tesi civilistica dell'"autolegittimazione" dell'attività medica, la quale rinviene il proprio fondamento non tanto nella scriminante tipizzata del consenso dell'avente diritto, come definita dall'art. 50 c.p., quanto nella stessa finalità, che le è propria, di tutela della salute: un bene, questo, protetto dall'art. 32, primo comma, della Costituzione non solo come interesse della collettività, ma anche e soprattutto come diritto fondamentale dell'individuo, che impone piena ed esaustiva tutela in quanto diritto primario e assoluto, pienamente operante anche nei rapporti tra privati.

L'attività sanitaria, pertanto, proprio perché destinata a realizzare in concreto il diritto fondamentale dell'individuo alla salute, è caratterizzata da una previsione legislativa costituzionalmente imposta e trova la sua base di legittimazione direttamente nelle norme costituzionali. Esattamente come l'attività del giudice che adotti, secondo legge, una misura cautelare personale non potrà integrare il delitto di sequestro di persona, in quanto direttamente "coperta" dall'art. 13 Cost., allo stesso modo può dirsi "garantita" dalla stessa Carta costituzionale l'attività sanitaria, sempre che ne siano rispettati le regole e i presupposti.

All'adesione alla tesi dell'"autolegittimazione" dell'attività medica, le Sezioni Unite accompagnano il riconoscimento della base costituzionale del principio fondamentale del consenso informato, qualificato come presupposto di legittimità del concreto atto medico e chiamato a svolgere un'essenziale funzione di sintesi tra autodeterminazione e salute.⁴ Di particolare rilievo è il significato socioculturale dell'opzione teorica prescelta dalla Corte di Cassazione. Come è stato acutamente evidenziato,⁵ mentre richiedere una scriminante codificata implica un apparente contrasto tra il fatto e l'ordinamento, l'impostazione delle Sezioni Unite è più rispettosa della sensibilità del medico e

del sentire diffuso, che non equipara (sia pure solo sul piano della stretta materialità) l'atto chirurgico al fatto lesivo.

Non meno importante è il risalto che la sentenza conferisce alla normativa elaborata dagli organismi professionali in materia di deontologia medica, per trarne una conferma del principio della volontà del paziente quale limite ultimo dell'esercizio dell'attività medica. Nella definizione della portata del principio del consenso informato, la Corte di Cassazione fa espresso richiamo non solo alle fonti costituzionali e internazionali (segnatamente, la Convenzione di Oviedo), ma anche ai codici deontologici del 1998 e del 2006, specificando che la relativa disciplina "chiarisce la portata del «circuitto informativo» che deve collegare fra loro medico e paziente, in vista di un risultato che, riguardando diritti fondamentali, non può non essere condiviso". La valenza che la Corte attribuisce alla normativa deontologica consiste, tra l'altro, nell'inquadramento del rapporto medico-paziente nel contesto di un'"alleanza terapeutica" al di fuori di qualsiasi visione paternalistica imperniata sulla "potestà di curare".

Il percorso che il recente orientamento della Corte di Cassazione intende promuovere è, dunque, quello di una progressiva armonizzazione tra la regolamentazione normativa "multilivello" (interna e internazionale), le regole deontologiche elaborate dagli organismi professionali e la pre-comprensione sociale del fenomeno: un obiettivo tanto ambizioso, quanto necessario per la legittimazione "esterna" dell'intervento giudiziario in questa delicatissima materia. A questa operazione culturale, ricca di significato e di prospettive future, fa da *pendant* una forte carica di innovazione sul piano della valutazione giuridica della condotta del medico che, in assenza del consenso espresso allo specifico trattamento praticato, abbia prodotto un risultato benefico per la salute del paziente. Si tratta, precisamente, dell'ipotesi in cui il medico sottoponga il paziente a un trattamento chirurgico diverso da quello in relazione al quale era stato prestato il consenso informato, senza però che vi fossero indicazioni contrarie da parte dello stesso. Tale condotta, secondo la Corte, se è realizzata nel rispetto delle regole dell'arte medica

e con esito fausto, oltre a non poter integrare il delitto di violenza privata, mancando il requisito della costrizione della volontà del soggetto passivo, non è neppure sussumibile nella fattispecie delle lesioni personali. Per escludere la configurabilità di quest'ultimo reato, la Corte opera un deciso *revirement* nel proprio approccio definitorio sul concetto di malattia, abbandonando definitivamente la tradizionale impostazione (fondata sulla Relazione ministeriale al progetto del codice Rocco) che vi ricomprendeva ogni alterazione, anche solo anatomica e non funzionale, dell'organismo. Viene, invece, accolta la tesi più restrittiva, volta a elaborare una nozione "funzionalistica" della malattia, in coerenza con i tradizionali approdi definitori cui è pervenuta la medicina legale.

In quest'ottica, il concetto di "malattia" rinvia a un parametro normativo extragiuridico, di matrice tecnico-scientifica, che designa un processo patologico evolutivo necessariamente accompagnato da una più o meno rilevante compromissione dell'assetto funzionale dell'organismo. Ne discende che le mere alterazioni anatomiche che non interferiscano in alcun modo con il profilo funzionale della persona non possono integrare la nozione di "malattia". Il richiamo alle acquisizioni della scienza medica è così utilizzato in vista di una ridefinizione della fattispecie penale secondo rigorosi canoni di determinatezza e tassatività.

VERIFICA DEL NESSO DI CAUSALITÀ TRA SAPERE SCIENTIFICO E DINAMICA PROCESSUALE

Nella più recente evoluzione della giurisprudenza, sono state condotte a ulteriori, significativi sviluppi le indicazioni contenute nella sentenza Franzese del 10 luglio 2002 delle Sezioni Unite della Corte di Cassazione. Sullo sfondo della sentenza Franzese, vi è la scelta tra due possibili modelli alternativi di ricostruzione del rapporto di causalità nell'ambito della responsabilità medica: da un lato, il metodo "individualizzante", secondo cui l'accertamento del rapporto di causalità si svolge tra accadimenti singoli e concreti e il giudice,

nel ricostruirli, si atteggia in termini simili allo storico, individuando le connessioni tra condotta ed evento senza preoccuparsi di sussumerli in leggi universali; dall'altro lato, il metodo "generalizzante", che mira a rinvenire leggi scientifiche di copertura, nelle quali sussumere il rapporto tra la condotta e l'evento effettivamente verificatisi. Questo secondo modello, che tende ad avvicinare la valutazione giuridica al sapere scientifico e risponde all'esigenza di ancorare a criteri certi e controllabili la ricostruzione del rapporto di causalità, è stato espressamente recepito dalla sentenza Franzese.

Con la stessa pronuncia, la Cassazione si è espressa con chiarezza in favore di un metodo di ragionamento imperniato sul concetto di probabilità logica più che su quello di probabilità statistica. Quest'ultimo criterio, com'è noto, indica il grado di frequenza con cui la connessione tra determinati antecedenti e determinati conseguenti si verifica in via generale. Al contrario, il parametro della probabilità logica indica il grado di credibilità razionale con cui si può sostenere che la legge statistica trovi applicazione anche nel caso singolo; esso implica che in via induttiva si possa escludere che l'evento concreto sia conseguenza di fattori causali alternativi, diversi da quelli presi in considerazione dalla legge statistica.⁶

Questa linea di tendenza è stata portata avanti con estrema chiarezza dalla successiva giurisprudenza, in cui l'avvertita necessità di individuare sempre una legge scientifica di copertura si è accompagnata all'espressa affermazione dell'irrelevanza del suo astratto valore percentuale. Significative sono, al riguardo, le seguenti massime tratte dalle più recenti sentenze della Corte di Cassazione:

- "In tema di responsabilità per colpa medica, ai fini dell'accertamento della causalità, occorre in primo luogo verificare se esista una legge scientifica in base alla quale un dato evento è conseguenza di un determinato antecedente; la percentuale probabilistica di tale evenienza è irrilevante, in quanto, una volta accertato che si tratta di un rischio frequente, il medico deve comunque porre in essere tutti gli accorgimenti diagnostici necessari per prevenirlo, fondando la relativa omissione l'addebito di colpa nei

suoi confronti" (Cassazione, IV Sezione Penale, sentenza n. 23.507 del 2/4/2008).

- "In tema di omicidio colposo per omessa effettuazione di un intervento chirurgico, la prova del nesso di causalità tra la condotta omissiva e l'evento deve fondarsi sul criterio della probabilità logica e non di quella statistica, sicché è da escludere che il suo riconoscimento postuli, in ogni caso, l'accertata operatività di leggi scientifiche universali o di leggi statistiche che esprimano un coefficiente prossimo alla certezza, dovendosi piuttosto fare riferimento al ragionamento inferenziale evocato in tema di prova indiziaria dall'art. 192, comma secondo, c.p.p., oltre che alla regola generale in tema di valutazione della prova di cui al primo comma dello stesso articolo e all'ulteriore regola della ponderazione delle ipotesi antagoniste, prevista dall'art. 546, comma primo, lett. (e), c.p.p.: ciò in vista dell'individuazione, con elevato grado di credibilità razionale e previa esclusione dell'efficienza causale di alternativi meccanismi eziologici, della condizione necessaria dell'evento e non di quella meramente sufficiente alla sua produzione".

La pronuncia da ultimo citata evidenzia con chiarezza una delle più importanti implicazioni della sentenza Franzese, cioè lo stretto raccordo che viene a istituirsi tra il diritto sostanziale e la dinamica processuale nell'accertamento del rapporto di causalità per effetto dell'opzione in favore del criterio della probabilità logica. Tale criterio, a prima vista, potrebbe sembrare meno garantista di quello della probabilità statistica, in quanto consente di attribuire rilevanza anche a leggi scientifiche caratterizzate da una frequenza medio-bassa di rischio. Una simile conclusione sarebbe però affrettata perché non tiene conto della profonda innovazione apportata all'intero sistema processuale dalla riforma del 2006 che, modificando l'art. 533 c.p.p., ha espressamente recepito il principio, di matrice anglosassone, della necessità che la colpevolezza dell'imputato va provata al di là di ogni ragionevole dubbio (*beyond reasonable doubt*).

Si tratta di una formula utilizzata in Inghilterra già nel '600 per istruire le giurie circa i loro doveri.

Attualmente, la formula utilizzata dai giudici inglesi nel dare le loro direttive alle giurie è: "Prima di poter condannare l'accusato, dovete essere certi della sua colpevolezza, il che è la stessa cosa che esserne convinti al di là di ogni ragionevole dubbio". La giurisprudenza e la dottrina sconsigliano ulteriori chiarimenti e precisazioni su questa frase; è chiaro però che la suddetta formula richiede un livello di certezza molto più elevato di quello da raggiungere in materia civile, che si fonda invece sul criterio della *balance of probability* (cioè di una probabilità superiore al 51%). Alla base del principio della prova *beyond reasonable doubt*, vi è un'impostazione nettamente più rigorosa di quella che ha condotto, nel sistema francese, all'elaborazione della formula dell'intima convinzione, risalente all'epoca della rivoluzione del 1789, quando venne abbandonato il criterio della prova legale, tipico dell'*ancien régime*.

Il criterio di valutazione della prova oggi previsto dall'art. 533 c.p.p. implica un preciso recupero del diritto penale del fatto, della causalità, della colpevolezza e del danno e si pone in continuità con la sentenza Franzese, confermando l'assunto secondo cui "l'insufficienza, la contraddittorietà e l'incertezza del riscontro probatorio sulla ricostruzione del nesso causale comportano la neutralizzazione dell'accusa e l'esito assolutorio del giudizio".⁷ Il percorso così tracciato esprime una precisa indicazione nel senso della controllabilità della decisione giudiziale secondo criteri scientifici. Esso risponde all'idea che vi è qualcosa di intimamente immorale nel pronunciare una sentenza di condanna sulla base di una probabilità di colpevolezza misurata quantitativamente.

Sul punto, già nel secolo XIX il più importante giurista della Scuola Classica del diritto penale italiano, Francesco Carrara, scriveva: "Quando il giudice dichiara tenere come probabile che la mia omissione sia stata causa della morte, ritiene probabile che il delitto fosse commesso" e aggiungeva: "La verità è che per dar plauso a una sentenza di condanna basata sulla probabilità, bisogna ammettere una di queste proposizioni: o che si possa condannare un cittadino, ancorché sia rimasto incerto se il delitto fu o no commesso, o che la probabilità e la certezza siano la stessa cosa. La prima

è una bestemmia giuridica. La seconda una bestemmia logica". È questa la ragione di fondo che induce a respingere il criterio statistico di probabilità ai fini dell'accertamento della responsabilità medica.

In altri termini, le leggi statistiche, in sé considerate, sono mute rispetto al caso singolo. Le probabilità *ex ante*, se sono rilevanti per la predizione di che cosa accadrà, sono irrilevanti per la spiegazione causale di che cosa è accaduto. La verifica del rapporto di causalità nell'ambito della responsabilità medica richiede necessariamente il riscontro di un'evidenza personalizzata, fondata su un'analisi *ex post* di ciò che è realmente accaduto, in modo da giungere alla concretizzazione della legge scientifica di copertura. Un giudizio, questo, che nell'ambito di un processo penale di parti con struttura antagonista (*adversarial*), come è il rito accusatorio oggi vigente nel nostro Paese, impone di dare vita a un'autentica cultura della testimonianza degli esperti, per fornire al giudice – il quale, nella fisiologia del sistema, è un "consumatore" e non un "produttore" di leggi causali – ipotesi scientificamente affidabili di spiegazione dei fatti.

RICONQUISTATA AUTONOMIA DEL GIUDIZIO DI COLPA

Per molto tempo, nella prassi giudiziaria il giudizio sulla responsabilità penale del medico è venuto a impennarsi essenzialmente sulla verifica del nesso causale tra la condotta e l'evento lesivo; il profilo della colpa è rimasto, quasi costantemente, sullo sfondo e non ha formato oggetto di un'elaborazione giuridica altrettanto approfondita di quella scaturita dalla sentenza Franzese.

Si tratta di una lacuna che potrebbe essere colmata, in un prossimo futuro, sulla base dei principi desumibili da una recentissima pronuncia della Corte di Cassazione che, nell'affrontare il diverso problema della responsabilità dello spacciatore per la morte del tossicodipendente, ha fornito precise indicazioni di carattere generale sui criteri che devono presiedere all'accertamento della colpa. La sentenza n. 22.676 del 29 maggio 2009 (ud. 22 gennaio 2009, ric. Ronci) delle

Sezioni Unite della Corte di Cassazione sembra destinata a divenire una vera e propria pietra miliare in materia di responsabilità per colpa. Essa, infatti, contiene una serie di importanti affermazioni di principio, incidenti non solo sul piano della colpa in attività illecita, ma anche su quello della colpa "comune" e "professionale". La nozione di colpa enucleata dalla sentenza si identifica con la realizzazione di un fatto non voluto, rimproverabile al soggetto per la violazione di una regola di diligenza, prudenza e perizia. Il relativo giudizio discende da una valutazione positiva di prevedibilità e di evitabilità della verificazione dell'evento, la quale deve essere compiuta con il metodo della prognosi postuma, collocandosi in una prospettiva *ex ante* (vale a dire riferita al momento in cui è avvenuto il fatto), e va svolta in concreto, secondo il punto di vista di un omologo agente-modello, ossia di un agente ideato mentalmente come coscienzioso e avveduto che si trovi nella situazione e nel ruolo sociale dell'agente reale.

Le esigenze sostanziali prese in considerazione dalla sentenza Ronci sono tre: in primo luogo, quella di evitare di soggettivizzare la colpa fino a renderla inattuabile; in secondo luogo, quella di mantenere alla qualificazione di negligenza, imprudenza, imperizia un *minimum* di aderenza alla situazione concreta, che permetta di considerarla come un criterio di imputazione soggettiva; infine, quella di differenziare il punto di vista dal quale valutare prevedibilità ed evitabilità, a seconda della situazione concreta in cui di volta in volta viene e trovarsi il singolo agente.

In quest'ottica, una volta ideato mentalmente l'omologo agente-modello, occorre valutare, sulla base di tutte le circostanze di fatto insite nella concreta situazione in cui si trovava l'agente reale (e tenendo conto anche di tutte le particolari conoscenze della realtà fattuale e delle particolari capacità o abilità eventualmente possedute dall'agente concreto in misura superiore al normale), la prevedibilità e l'evitabilità dell'evento, per individuare la condotta che l'agente-modello avrebbe tenuto a seguito di tale valutazione. Alla divergenza tra la condotta dell'agente-modello e la condotta dell'agente concreto consegue la qualificazione di quest'ultima in termini colpa.

Applicando alla responsabilità medica le indicazioni offerte dalla sentenza Ronci, emerge con chiarezza la centralità del giudizio di colpa, che, a differenza di quello sulla causalità, va condotto *ex ante*, alla stregua di un parametro soggettivo fondato sulla professione di appartenenza: la misura della diligenza, della prudenza e della perizia dovute viene ricavata con il criterio del modello di agente che svolga la medesima professione. Nel settore medico, il suddetto parametro si articola e si differenzia ulteriormente in rapporto alle varie specializzazioni, che rendono configurabile una pluralità di agenti-modello da cui trarre il metro della perizia richiesta nell'espletamento dell'attività sanitaria concretamente svolta dal soggetto. Tale giudizio viene a individualizzarsi ancora attraverso il riferimento alle specifiche conoscenze possedute dal singolo soggetto: mentre è irrilevante la circostanza che l'agente reale possieda nozioni inferiori a quelle proprie dell'agente-modello, assumono invece una sicura rilevanza, per ricostruire l'obbligo di diligenza da osservare, le eventuali conoscenze superiori possedute dall'agente reale rispetto a quelle proprie della tipologia professionale di appartenenza.⁶

L'elemento soggettivo della colpa in concreto viene, infatti, ancorato a un coefficiente di prevedibilità ed evitabilità del rischio per la vita e la salute, valutate non solo dal punto di vista di un razionale agente-modello che si trovi nella stessa situazione dell'agente reale, ma anche alla stregua di tutte le circostanze conosciute o conoscibili da quest'ultimo. Il giudizio sulla colpa, quindi, da un lato riconquista la sua piena autonomia concettuale rispetto a quello relativo al nesso causale (il quale, invece, si sostanzia in un giudizio *ex post* fondato sul parametro, tipicamente oggettivo, delle più recenti e affidabili conoscenze condivise dalla comunità scientifica) e dall'altro assume uno spiccato carattere "individualizzante", che rinvia a un'approfondita analisi della professionalità di categoria e delle ulteriori conoscenze e attitudini insite nel *curriculum* e nella specifica situazione del singolo imputato. Una valutazione, questa, che per la sua complessità e delicatezza dovrà necessariamente formare oggetto di un particolare approfondimento di carattere tecnico-scientifico, inserito nel processo penale.

Nella più recente giurisprudenza emerge, comunque, un atteggiamento di minor rigore nella valutazione della cosiddetta "colpa per assunzione". Si è, infatti, precisato che non è configurabile responsabilità colposa per imperizia a carico del soggetto che abbia cagionato a terzi lesioni personali agendo, pur in difetto delle necessarie competenze e capacità specialistiche, in condizioni di urgenza indifferibile, assumendosi un compito che sarebbe stato riservato a soggetto qualificato non utilmente reperibile: in tali casi, proprio in considerazione dell'urgenza che impone l'intervento, viene meno l'obbligo dell'agente di astenersi dall'agire in previsione delle possibili conseguenze nefaste della sua condotta*.

Bibliografia

1. Vinciguerra G. Nuovi (ma provvisori?) assetti della responsabilità medica. Danno e responsabilità 2008;7:788-798
2. Introna F. Un paradosso: con il progresso della medicina aumentano i processi contro i medici. Riv It Med Leg 2001;XXIII:779
3. Jasanoff S. La scienza davanti ai giudici. Milano: Giuffrè, 1981:22-23
4. Canzio G. Trattamenti terapeutici e responsabilità penale. Diritto penale e processo 2001:667
5. Brignone P. Tracciata in chiaroscuro la disciplina penalistica del trattamento medico senza consenso. Riv Pen 2009
6. Fiandaca G. Diritto penale. Parte generale. Bologna: Zanichelli, 2007:228-232; 546
7. Palumbo F. Modifiche al codice di procedura penale, in materia di inappellabilità delle sentenze di proscioglimento. <http://camerepenali-online.camerepenali.it>

* Cass. Sez. IV, 31 gennaio 2008 n. 13.942, Coppola: nel caso di specie, un'ostetrica, cui è vietato procedere a parti non fisiologici, in presenza di una dilatazione ormai completa e non riuscendo a ottenere l'intervento del medico, pur dalla stessa inutilmente sollecitata, aveva autonomamente proceduto a manovre di competenza del ginecologo, dalla cui errata esecuzione era conseguita al neonato una lesione permanente.

MICARDIS 80

Telmisartan 80 mg

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Micardis 80 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene telmisartan 80 mg. Eccipienti: Ogni compressa contiene 338 mg di sorbitolo (E420). 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 negli adulti. **4.2 Posologia e modo di somministrazione.** 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 da quattro a otto settimane dopo l'inizio del trattamento (vedere paragrafo 5.1). Telmisartan può essere assunto con o senza cibo. **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 nei pazienti anziani. **Pazienti pediatrici.** 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 (vedere paragrafi 4.4 e 4.6). • Ostruzioni alle vie biliari. • Insufficienza epatica grave. **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego.** **Gravidanza:** La terapia con antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIRA) non deve essere iniziata durante la gravidanza. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere ad un trattamento antipertensivo alternativo, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un AIIRA. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con AIIRA deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6). **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. **Iperensione renovascolare:** Nei pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria renale afferente al singolo rene funzionante, trattati con un medicinale 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 il 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. **Ipovolemia 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 di Micardis. 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. **Duplici blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone:** Come conseguenza dell'inibizione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, sono state riportate ipotensione e alterazioni della funzionalità renale (inclusa insufficienza renale acuta) in individui sensibili, soprattutto in caso di associazione di prodotti medicinali che influenzano questo sistema. Il duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (ad es. per aggiunta di un ACE inibitore ad un antagonista del recettore dell'angiotensina II) non è pertanto raccomandato in pazienti con pressione arteriosa già controllata e deve essere limitata a casi individualmente definiti con uno stretto monitoraggio della funzionalità renale. **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 medicinali che influenzano questo sistema, come telmisartan, 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 medicinali 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. **Iperkaliemia:** L'uso di

medicinali che influenzano il sistema renina-angiotensina-aldosterone può causare iperkaliemia. 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'iperpotassemia 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'iperkaliemia sono: • Diabete mellito, compromissione renale, età (>70 anni). • Associazione con uno o più medicinali che influiscano sul sistema renina-angiotensina-aldosterone e/o integratori di potassio. Medicinali o classi terapeutiche di medicinali che possono provocare iperkaliemia sono: sostitutivi salini contenenti potassio, diuretici risparmiatori di potassio, ACE inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II, medicinali antinfiammatori non steroidei (FANS, inclusi gli inibitori COX-2 selettivi), eparina, immunosoppressivi (ciclosporina o tacrolimus) e 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, rhabdmiolisi, trauma esteso). Nei pazienti a rischio si raccomanda uno stretto controllo del potassio sierico (vedere paragrafo 4.5). **Sorbitolo:** Questo medicinale contiene sorbitolo (E420). I pazienti con rari problemi di intolleranza ereditaria al fruttosio non devono assumere Micardis. **Differenze etniche:** Come osservato per gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, telmisartan e altri antagonisti del recettore dell'angiotensina II sono apparentemente meno efficaci nel ridurre la pressione arteriosa nei pazienti di colore rispetto agli pazienti, forse a causa della maggior prevalenza di stati caratterizzati da un basso livello di renina nella popolazione di colore affetta da ipertensione. Altro: 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. Come altri medicinali che agiscono sul sistema renina-angiotensina-aldosterone, telmisartan può indurre iperkaliemia (vedere paragrafo 4.4). Il rischio può aumentare in caso di associazione ad altri medicinali che pure possono indurre iperkaliemia sostitutivi salini contenenti potassio, diuretici risparmiatori di potassio, ACE inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II, medicinali antinfiammatori non steroidei (FANS, inclusi gli inibitori COX-2 selettivi), eparina, immunosoppressivi (ciclosporina o tacrolimus) e trimetoprim. L'insorgenza della iperkaliemia dipende dall'associazione dei 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 quando combinato con sostitutivi salini contenenti potassio. L'associazione, ad esempio, con ACE inibitori o FANS presenta un minor rischio 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 come telmisartan, 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 ipokaliemia, 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 con gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II, incluso telmisartan. Se l'uso dell'associazione si dimostrasse necessaria, si raccomanda un attento monitoraggio dei livelli sierici del litio. **Uso concomitante che richiede cautela. Medicinali 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 del recettore dell'angiotensina II. In alcuni pazienti con funzionalità renale compromessa (ad es. come pazienti disidratati o pazienti anziani con funzionalità renale compromessa) la co-somministrazione di antagonisti del recettore dell'angiotensina II e di agenti che inibiscono la cicloossigenasi 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. In uno studio la co-somministrazione di telmisartan e ramipril ha determinato un aumento fino a 2,5 volte dell'AUC₀₋₂₄ e della C_{max} di ramipril e ramiprilato. La rilevanza clinica di questa osservazione non è nota. **Diuretici (tiazide o diuretici dell'ansa):** Un precedente trattamento con elevati dosaggi di diuretici quali furesomide (diuretico dell'ansa) e idroclorotiazide (diuretico tiazidico) può portare ad una deplezione dei liquidi ed ad un rischio di ipotensione quando si inizi la terapia con telmisartan. **Da prendere in considerazione in casi di uso concomitante. 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 medicinali 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. Gravidanza:**

L'uso degli antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIRA) non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4). L'uso degli AIIRA è controindicato durante il secondo ed il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Non vi sono dati sufficienti sull'uso di Micardis in donne in gravidanza. Gli studi condotti sugli animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). L'evidenza epidemiologica sul rischio di teratogenicità a seguito dell'esposizione ad ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha dato risultati conclusivi; tutta-

via non può essere escluso un lieve aumento del rischio. Sebbene non siano disponibili dati epidemiologici controllati sul rischio con antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIRA), un simile rischio può esistere anche per questa classe di medicinali. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere ad un trattamento antipertensivo alternativo, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un AIIRA. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con AIIRA deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa. È noto che nella donna l'esposizione ad AIIRA durante il secondo ed il terzo trimestre induce tossicità fetale (ridotta funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia). (Vedere paragrafo 5.3). Se dovesse verificarsi un'esposizione ad un AIIRA dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio. I neonati le cui madri abbiano assunto AIIRA devono essere attentamente seguiti per quanto riguarda l'ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). **Allattamento:** Telmisartan non è raccomandato durante l'allattamento, non essendo disponibili informazioni sul suo uso e sono da preferirsi trattamenti alternativi caratterizzati da un profilo di sicurezza durante l'allattamento, meglio definito soprattutto durante l'allattamento di un neonato o di un bambino nato prima del termine. **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, deve essere tenuto in considerazione 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 medicinale sono state raccolte da tutti gli studi clinici in pazienti trattati con telmisartan per l'ipertensione o in pazienti di almeno 50 anni di età ad alto rischio di eventi cardiovascolari. 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 ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ogni raggruppamento di frequenza, le reazioni avverse sono elencate in ordine decrescente di gravità.

Infezioni e infestazioni

Raro: Infezioni del tratto respiratorio superiore incluse faringite e sinusite

Non noto: Infezione del tratto urinario inclusa cistite, sepsi anche con esito fatale*

Patologie del sistema emolinfopoietico

Raro: Anemia, trombocitopenia

Non noto: Eosinofilia

Disturbi del sistema immunitario

Non noto: Ipersensibilità, reazione anafilattica

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Non comune: Iperkaliemia

Disturbi psichiatrici

Raro: Ansia, depressione

Patologie del sistema nervoso

Non comune: Sincope, insonnia

Patologie dell'occhio

Raro: Visione anormale

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Non Comune: Vertigini

Patologie cardiache

Raro: Tachicardia

Non noto: Bradicardia

Patologie vascolari

Non comune: Ipotensione

Raro: Ipotensione ortostatica

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non comune: Dispnea

Patologie gastrointestinali

Non comune: Dolore addominale, diarrea, secchezza delle fauci, dispepsia, flatulenza

Raro: Disturbo gastrico, vomito

Patologie epatobiliari

Raro: Funzionalità epatica alterata/disturbo epatico

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comune: Iperidrosi, prurito

Raro: Eritema, angioedema, orticaria

Non noto: Eruzione, eruzione cutanea tossica, rash, eczema

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Non comune: Mialgia

Raro: Artralgia, dolore alla schiena (ad es. sciatica), crampi muscolari, dolori agli arti, debolezza

Non noto: Tendinite

Patologie renali e urinarie

Non comune: Compromissione renale inclusa insufficienza renale acuta

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Non comune: Dolore toracico

Raro: Malattia simil-influenzale

Non noto: Inefficacia del medicinale

Esami diagnostici

Raro: Aumento di acido urico nel sangue, aumento della creatinina nel sangue, enzimi epatici aumentati, creatinina fosfochinasi aumentata nel sangue

Non noto: Calo dell'emoglobina

*Nello studio PROFESS è stata osservata un'aumentata incidenza di sepsi con telmisartan rispetto a placebo. L'evento può essere un risultato casuale o può essere correlato ad un meccanismo attualmente non noto (vedere paragrafo 5.1).

4.9 Sovradosaggio. Le informazioni disponibili riguardo al sovradosaggio nell'uomo sono limitate. Sintomi: Le manifestazioni più rilevanti legate al sovradosaggio di telmisartan sono state ipotensione e tachicardia; sono stati riportati anche bradicardia, capogiro, aumento della creatinina sierica e insufficienza renale acuta. **Trattamento:** 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.

stione 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, non associati, codice ATC C09CA07. **Meccanismo d'azione:** Telmisartan è un antagonista recettoriale dell'angiotensina II (tipo AT_1) specifico ed efficace per via orale. Telmisartan spiazzava con un'elevata affinità l'angiotensina II dal suo sito di legame con il recettore di sottotipo AT_1 , responsabile dei ben noti effetti dell'angiotensina II. Telmisartan non mostra alcuna attività agonista parziale per il recettore AT_1 . Telmisartan si lega selettivamente con il recettore AT_1 . Tale legame è di lunga durata. Telmisartan non mostra una rilevante affinità per altri recettori, compresi l' AT_2 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 (chininasi 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. **Efficacia clinica e sicurezza:** 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 da 4 ad 8 settimane dopo l'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 arteriosa. 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 arteriosa sistolica (PAS). Da questo punto di vista, i dati che riguardano la pressione arteriosa diastolica (PAD) 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 medicinale alla sua efficacia ipotensiva. L'efficacia antipertensiva di telmisartan è paragonabile a quella di medicinali 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 arteriosa ritorna gradualmente ai valori preesistenti durante un periodo di diversi giorni, senza

comportare un effetto rebound. Negli studi clinici che confrontavano direttamente i due trattamenti antipertensivi, l'incidenza di tosse secca è risultata significativamente inferiore nei pazienti trattati con telmisartan che in quelli trattati con gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina. Nello studio "Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes" (PROFESS) nei pazienti di almeno 50 anni che avevano recentemente avuto un ictus è stata osservata un'aumentata incidenza di sepsi con telmisartan rispetto a placebo, 0,70 % verso 0,49 % [RR 1,43 (95 % intervallo di confidenza 1,00 – 2,06)]; l'incidenza dei casi fatali di sepsi era aumentata per i pazienti in trattamento con telmisartan (0,33 %) rispetto ai pazienti in trattamento con placebo (0,16 %) [RR 2,07 (95 % intervallo di confidenza 1,14 – 3,76)]. L'aumentata incidenza di sepsi osservata in associazione all'uso di telmisartan può essere un risultato casuale o correlato ad un meccanismo attualmente non noto. Attualmente non sono noti gli effetti di telmisartan sulla mortalità e sulla morbidità 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_{0-24}) 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. **Linearità/non-linearità:** 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. Il C_{max} e, in misura minore, l' AUC aumentano in modo non proporzionale a dosi superiori a 40 mg. **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 al glucuronide della sostanza originaria. 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_{0-24}), 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 <1% della dose. La clearance plasmatica totale (Cl_{tot}) è elevata (ca. 1000 ml/min) se confrontata al flusso plasmatico epatico (ca. 1500 ml/min). **Popolazioni speciali. Effetti legati al genere:** 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. **Pazienti anziani:** La farmacocinetica del telmisartan non differisce tra i pazienti anziani e i soggetti con meno di 65 anni. **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 creatinemia) come anche 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 sia con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina che con antagonisti del recettore 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 inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina e di altri antagonisti del recettore dell'angiotensina II, non sembrano avere significato clinico. Non vi è alcuna evidenza di un effetto teratogeno, ma studi preclinici hanno mostrato alcuni rischi potenziali di telmisartan nello sviluppo postnatale della prole quali minore peso corporeo, apertura ritardata degli occhi e 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.**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità. **6.5 Natura e contenuto del contenitore.** Blister di alluminio/alluminio (PA/Al/PVC/Al or PA/PA/Al/PVC/Al). Un blister contiene 7 o 10 compresse. Confezioni: Blister con 14, 28, 30, 56, 84, 90 o 98 compresse o blister divisibile per dose unitaria con 28 x 1 compresse. 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 Str. 173

D-55216 Ingelheim am 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/1/98/090/018 (30 compresse). EU/1/98/090/020 (90 compresse).

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 16 dicembre 1998. Data dell'ultimo rinnovo: 16 dicembre 2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

29 maggio 2009

CLASSE A

**Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica
Euro 28,72**

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

