

Giornale Italiano di Cardiologia Pratica

Italian Journal of Practice Cardiology

Periodico trimestrale
Numero Doppio

Anno 10, Numero 3-4
Luglio-Dicembre 2011

Registrazione Tribunale
di Roma n. 460
del 31/10/03

Direttore Responsabile:
Carlo Fernandez

Organo Ufficiale
dell' ANCE

Sede Nazionale:
Via Dora, 2
00198 Roma
Tel. 06 844691
Fax 06 84469243
segreteria@ancecardio.it

SITOWEB:
www.ancecardio.it

Editore e pubblicità:
Editorial offices
Sicex s.r.l.
Via Arno, 76
00198 Roma
sicex@ancecardio.it

Presidente
Prof. V. Romano

Stampa: Litho Gar srl
80040 Cercola (Na)
Tel. 081.7748985
Fax 081.7738694
e-mail: info@lithogar.it

Pubblicità:
Publiedting,
Via degli Orombelli, 7/A
20131 Milano
tel. 02/93887520
346/3000047
e-mail:
publiedting@publiedting.it
www.publiedting.it

Inviare la
corrispondenza
e i lavori a:
Giornale Italiano di
Cardiologia Pratica
Segreteria ANCE
Via Dora, 2
00198 Roma
Tel. 06 844691
Fax 06 84469243
e-mail:
segreteria@ancecardio.it

Finito di stampare il
30/04/2011

Editor-in-Chief

Carlo Fernandez

Scientific Editor

Antonio Rebuzzi

Co-Editors

Giuseppe Calcaterra, Ottavio Di Cillo, Giuseppe Nicotra,

Associate Editors

S. Castaldo, C. de Gregorio, F. Enia, A. Finzi, R. Guglielmi, F.M. Massari,

S. Mininni, M. Piccioni, P. Predotti, M. Romano, F. Sarullo

Deputy Editors

C. Fabris, V. Panno, P.V. Santoro, P. Teoni, P. Vivona

Consulting Editors

C. Calculo, A. Cristiano, A. Gombacci, L. Greco, R. Luise, P. Martini

Scientific Board

E. Agabiti Rosei	R. De Caterina	M. Mariani	P. Rizzon
G. Ambrosio	G. de Gaetano	B. Marino	M. Rocchi
G. Andreozzi	L. Dei Cas	M. Marzilli	V. Romano
E. Arbustini	P. Di Pasquale	A. Maseri	F. Rovelli
D. Ardissino	M. Disertori	V. Masini	S. Scardi
F. Arrigo	M. Fedele	G. Mercurio	M. Scherillo
J. Aznar Costa	R. Ferrari	M. G. Modena	G. Schillaci
G. Bellieni	M. Fini	R. Nami	P. J. Schwartz
A. Boccanelli	F. Gaita	G. G. Neri Serneri	G. Sesti
C. Borghi	G. Galanti	A. Notarbartolo	G. Sinagra
F. Camerini	A.R. Galassi	S. Novo	F. Sonntag
S. Carery	G.F. Gensini	G. Oreto	P. I. Stefano
A. Castello	E. Geraci	L. Pagliaro	L. Tavazzi
A.L. Catapano	G. Giuffrida	R. Paoletti	G. Thiene
G. Cerasola	M. Guazzi	S. Pede	G. Tognoni
L. Chiariello	E. Hoffman	M. Penco	B. Trimarco
M. Chierchia	S. Iliceto	G. P. Perna	P. Verdecchia
V. Cirrincione	A. L'Abbate	P. Perrone Filardi	F. Violi
S. Coccheri	R. Lauro	A. C. Pessina	O. Visioli
M. Condorelli	B. Lefevre	A. Pezzano	M. Volpe
V. Costa	G. Leonetti	E. Piccolo	A. Zanchetti
G. Costanza	G. Licata	A. Poli	P. Zardini
F. Crea	F. Lombardi	C. Poli	C. Zoccali
C. Dal Palù	B. Magnani	P. Puddu	A. Zuccala
S. Dalla Volta	G. Mancina	P. Recalcati	A. Zuppiroli
G. Davi	M. Mancini	G. Reforzo	

Giornale Italiano di Cardiologia Pratica *Italian Journal of Practice Cardiology*

Il *Giornale Italiano di Cardiologia Pratica* è l'Organo Ufficiale dell'ANCE - *Cardiologia Italiana del Territorio*, con Sede Nazionale: Via Dora, 2 - 00198 Roma - Tel. 06 844691 - Fax 06 84469243.

Direttore Responsabile
Carlo Fernandez

Editorial office
Via Dora, 2 - 00198 ROMA

Chief of Secretary
Laura Vecchi

On-line

Gli abstract ed i lavori in extenso pubblicati sul *Giornale Italiano di Cardiologia Pratica* sono disponibili sul sito www.ancecardio.it

COPYRIGHT

Copyright © 2005 by ANCE. All rights reserved. No part of the published material can be reproduced in any form without prior written permission from the Publisher. The Publisher does not hold himself responsible for opinions, data and the contents in general of the articles published in the *Italian Journal of Practical Cardiology* which express only the views of the authors.

Photocopying. Single photocopies of single articles may be made for noncommercial use without obtaining permission. Permission of the Publisher and payment of a fee are required for all other use, including multiple or systematic copying, copying for advertising or promotional purposes, resale, and all forms of document delivery.

NORME REDAZIONALI PER GLI AUTORI

I lavori dovranno essere originali e mai pubblicati e dovranno essere accompagnati in allegato dalla seguente dichiarazione firmata da tutti gli autori:

"I sottoscritti autori... cedono tutti i diritti dell'articolo..., qualora questo venga pubblicato, alla ANCE".

Senza il permesso scritto dell'editore, nessuna parte del lavoro pubblicato potrà essere riprodotto altrove. L'Autore potrà indicare i nomi di possibili Revisori.

Norme di citazione bibliografica: 1. Le voci bibliografiche devono essere indicate nel testo con numeri arabi ed elencate in una sezione separata, usando la doppia spaziatura, in numero progressivo secondo l'ordine di comparsa nel testo; 2. Citare tutti gli autori se sono 6 o meno di 6, altrimenti citare solo i primi 3 ed aggiungere et al.; 3. Comunicazioni personali, dati o osservazioni non pubblicati, siti internet e articoli inviati per la possibile pubblicazione non possono essere inclusi nella lista delle voci bibliografiche, ma devono essere citati solo nel testo; 4. le abbreviazioni delle riviste devono essere conformi a quelle usate da *Index Medicus*, National Library of Medicine. Per lo stile e la punteggiatura delle voci bibliografiche seguire gli esempi riportati.

Articoli da riviste: Cosin J, Gimeno V, Alegre S, Breto M, Perez-Gomez F. Reflex cardiovascular response to acute myocardial ischaemia. *Cardiovasc Res* 1984; 18:555-60

Capitoli di libro: Lown B. Cardiovascular collapse and sudden death. In: Braunwald E, ed. Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1980: 778-817.

Libri: Pujadas G. Coronary angiography. New York, NY: McGraw-Hill, 1980:10.

Abstracts: Ferrari R, Nayler WG. The protective effect of nifedipine on ischaemic and reperfused heart muscle. (abstr) In: Abstracts of the International Congress of Pharmacology. Tokyo, 1981: 265.

Testi: i manoscritti dovranno corrispondere a criteri di sinteticità e dovranno essere redatti a interlinea 2 e con 3 cm di margine, in cartelle (massimo 7) da 2000 battute, eventualmente corredate da iconografia.

Dopo il titolo dovranno essere indicate da una a cinque parole chiave.

Dovrà essere indicato l'indirizzo completo del primo autore, da pubblicare a piè di pagina.

I testi completi di eventuale iconografia devono essere inviati in due copie cartacee a:

Giornale Italiano di Cardiologia Pratica: Segreteria ANCE, Via Dora, 2 - 00198 ROMA

Insieme al manoscritto dovrà essere inviato il relativo floppy o CD Rom composto in Word.

Unità standard di misura e simboli chimici saranno abbreviati secondo le norme indicate dall'Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journal Editors, elaborate dall'International Committee of Medical Journal Editors, pubblicate da *ANN Intern Med* 1982; 96: 766-71 e *BMJ* 1982; 284: 1766-70.

Pagina del testo: la pagina del titolo deve comprendere: titolo, nome per esteso e cognome degli Autori, nome della Istituzione presso la quale il lavoro è stato eseguito, indirizzo postale completo, numero di telefono, di fax e indirizzo e-mail dell'Autore cui va indirizzata la corrispondenza.

Abstract: ogni lavoro dovrà essere accompagnato da un breve abstract di non più di 200 parole in italiano e in inglese.

Figure: le figure, anch'esse in duplice copia, dovranno essere spedite in originale, non superando il formato 22 x 28 cm.

Ogni figura in originale recherà sul retro il numero progressivo e il nome del primo Autore.

Se l'invio delle immagini originali dovesse essere impossibile, si può inviare un file separato dal testo, formato TIFF, corredate da una bozza a colori.

La risoluzione di fotografie e immagini digitali (foto originali, scansioni, riproduzione etc.) deve essere di almeno 300 dpi.

Non sono utilizzabili immagini salvate anche ad alta risoluzione ma all'interno di un documento Word.

Per la pubblicazione di figure già utilizzate occorre allegare l'autorizzazione da parte dell'autore e della Casa Editrice.

Tabelle: per la pubblicazione di tabelle già utilizzate occorre allegare l'autorizzazione da parte dell'autore e della Casa Editrice.

Indice

EDITORIALE

L'ANCE, la ricerca, i trials, le linee guida

Carlo Fernandez

Pag. 4

Lo Studio RAI 2. Registro A.N.C.E sulla Ipertensione Arteriosa

Piera Recalcati, Renato Nami, Pasquale Predotti, Salvatore D'Anna, Giuseppe Calcaterra, Carlo Fernandez

Pag. 7

Appropriatezza in cardiologia "Navigando" in internet

Alberto Dolara

Pag. 11

Inibizione selettiva e specifica dei canali If con una nuova molecola per la terapia delle malattie cardiovascolari

Roberto Ferrari, Claudio Ceconi

Pag. 17

Ipertensione arteriosa resistente: nuovi approcci terapeutici

Pasquale Predotti, Michele Guglielmi, Alessandra Grieco, Angelo Russo, Francesco Silvestri, Francesco Giallauria

Pag. 32

Malattia coronarica trivasale follow-up in base alla severità della malattia e alla modalità di rivascularizzazione

Eluisa La Franca, Marco Caruso, Calogera Pisano, Khalil Fattouch, Giovanni Ruvolo, Emanuela Clara Bertolino, Pietro Pieri, Fabiola Cosentino, Gaspare Sergio Cannone, Enrico Hoffmann, Salvatore Novo

Pag. 39

Nuove strategie per la sostituzione percutanea della valvola aortica

Anna Franzone, Mario De Laurentis, Marco Ferrone, Laura Scudiero, Giuseppe Carotenuto, Fabio Magliulo, Federica Ilardi, Federica Serino, Andreina Carbone, Emanuele Visco, Giovanni Esposito

Pag. 46

Decesso per dissezione dell'aorta in una donna gravida: un complesso caso giudiziario

Riccardo Guglielmi, Sirio Simplicio, Massimo Piccioni, Stefano Castaldo, Antonio Cristiano, Matteo Di Biase

Pag. 52

Il fumo di sigaretta e la fisiopatologia cardiovascolare

Fabio Maresca, Greta Luana D'Ascoli, Francesca Ziviello, Vito Di Palma, Gianluca Petrillo, Antonino Di Franco, Plinio Cirillo

Pag. 61

Un inatteso riscontro di coartazione aortica

Gregory Dendramis, Giuseppe Coppola, Rosa Maria Grisanti, Benedetta La Fata, Egle Corrado, Alfonso Lo Presti, Fabio Fazzari, Pasquale Assennato, Salvatore Novo

Pag. 68

OPINIONE

Farmaci equivalenti e gestione dei pazienti con malattie cardiovascolari

Prof. Enrico Agabiti Rosei

Pag. 71

CASO CLINICO

Scompenso Cardiaco in gravidanza

Claudio Fabris

Pag. 74

L'ANCE, la ricerca, i trials, le linee guida

Carlo Fernandez

Editor in Chief

Non vi è alcun dubbio sul fatto che ciò che si legge, sulle nostre riviste scientifiche ha azione stimolante su i nostri pensieri costringendoci a riflettere e meditare. Queste mie parole desiderano sottolinearlo !

Mi sono chiesto molte volte e lo chiedo anche a chi leggerà queste righe, quale può esser stato il motivo che ha dato vita all'ANCE.

È facile rispondere imputandolo alla assenza di un gruppo professionale al di fuori da quelli allora rappresentati saldamente prima dall'Università e qualche hanno dopo dall'Ospedale. Quasi che vi fosse, in coloro che esercitavano la cardiologia fuori dall'una o dall'altra parte, il bisogno di ritrovarsi uniti, ma soprattutto d'esser identificati con una caratura specifica.

Cosa che è assai singolare è che tra i soci fondatori di questa nuova associazione, l'ANCE, vi era un componente del Consiglio Nazionale della Società Italiana di Cardiologia (chi scrive) eletto quale rappresentante dei cardiologi liberi professionisti; quasi che la S.I.C. ad un certo momento, avesse sentito il bisogno, per giustificare la sua universalità, d'aver con se anche qualcuno che fosse al di là dell'Università e dell'Ospedale, come se improvvisamente ci si fosse accorti che esisteva una cardiologia diversa da quella esercitata nelle rispettive corsie.

Fu quindi naturale che in occasione del Congresso della SIC svoltosi a Milano, il 10 Ottobre 1978, nella sala dei Manoscritti dell'Hotel Leonardo da Vinci, alla presenza dei grandi cardiologi del momento, membri appunto del Consiglio Nazionale della S.I.C. in piena limpidezza d'intenti e senza alcun sotterfugio, Carlo Fernandez, da Palermo, assieme a Bortolaso da Vicenza e Bonazza da Firenze, comunicò che si desiderava dar vita ad un nuovo gruppo cardiologico formato da coloro che effettuavano attività prevalente fuori delle classiche strutture ospedaliere ed universitarie e che questa nuova entità si sarebbe chiamata: Associazione Nazionale dei Cardiologi Extraospedalieri.

L'avvenimento non destò né preoccupazione, né rilievo; la sala nella quale si svolse la prima riunione era di modeste proporzioni e poco colma di presenze. Per conto della S.I.C. anche a nome del Prof. Cesare Bartorelli, allora Presidente, vi era il Vice Presidente Prof. Vittorio Puddu che disse poche parole augurali e si allontanò lasciando liberi i presenti di discutere i loro problemi.

La motivazione alla base di tutto ciò, era semplice in quanto la Cardiologia in quegli anni era una branca della Medicina che aveva subito una notevole accelerazione scientifica sempre più pressante e chi lavorava fuori dall'Università o dall'Ospedale, sentiva la necessità di uscire dal proprio isolamento professionale e dar vita al dialogo sia con chi operava all'interno delle predette strutture, sia con gli altri specialisti, con i medici di base e con gli altri colleghi delle altre specialità.

Lo sviluppo dall'associazione fu impressionante e nell'arco di un anno si raggiunsero e poi si superarono i 1.000 iscritti.

L'Associazione ebbe solo caratteristiche scientifico-organizzative, mai di tipo sindacale, e si dedicò quasi esclusivamente alla formazione permanente dell'iscritto, cosa che ven-

ne realizzata con modelli didattici innovativi, prevalentemente con riunioni a piccoli gruppi, prendendo spunto dalle necessità culturali di chi vi partecipava.

Altro elemento che riscosse grande interesse e successo, fu la ricerca sul Territorio o di Fase IV, che consentì al singolo cardiologo di riversare in memorie centrali, grazie ai sistemi computerizzati, quello che era il contatto quotidiano col suo paziente. Ci si accorse che conoscere il paziente e confrontarlo con ciò che accadeva al paziente di un altro collega, moltiplicato per centinaia o migliaia di casi, era estremamente importante ed apriva spazi conoscitivi dando vita alla realtà dall'evento sul campo, ma anche ricco di entità poco note a chi esercitava la ricerca con metodi tradizionali.

Ovviamente la strada percorsa non fu né facile, né priva di ostacoli in quanto, se è vero che l'ANCE andava ad occupare un nuovo spazio nell'ambito della cardiologia italiana, nel contempo era evidente la perplessità che manifestavano le altre componenti tradizionali (Università-Ospedale) quali titolari di certezze operative qualificate e di capacità di ricerca con risultati ottenuti utilizzando modelli già convalidati ovunque.

Ciò si poté toccare con mano quando chi scrive venne invitato a partecipare a quello che era allora considerato il più prestigioso Congresso Cardiologico italiano, quello di Firenze, organizzato dal Prof. Pier Luigi Prati e ciò avvenne nel 1989 10 anni dopo la nascita dell'ANCE.

L'argomento da discutere, scelto ovviamente con volute e non recondite motivazioni fu: "Trombolisi coronarica domiciliare: la nostra organizzazione sanitaria ci permette di proporla?" (1)

In altre parole si chiedeva cosa poteva e doveva fare il cardiologo del Territorio che si trovava di fronte ad un infartuato.

Erano stati pubblicati da poco i primi dati del Gissi (2) e si era toccato con mano che il 50% dei decessi per IMA avveniva entro le prime due ore dall'inizio della sintomatologia e che un terzo dei pazienti giungeva in UTIC dopo la dodicesima ora, mentre solo un paziente su dieci vi giungeva entro un'ora tempo ottimale per ottenere risultati utili in termini di sopravvivenza e di assistenza con successiva migliore qualità di vita.

La proposta di utilizzare il cardiologo extraospedaliero anche in questo settore patologico suscitò sorpresa e... timore. Le UTIC erano in pieno sviluppo e iniziavano, tramite la trombolisi, a cogliere quel successo che per anni non aveva avuto.

Che si potesse fare qualcosa immediatamente, in particolare la trombolisi fuori dall'Ospedale, fu ritenuta una fantasia inaccettabile. Malgrado ciò, a fronte di una marcata resistenza psicologica degli altri gruppi cardiologici tradizionali, lo spazio per il cardiologo extraospedaliero o del Territorio, divenne, via, via sempre più ampio e le esperienze d'intervento terapeutico sempre più diffuse, anche a livello internazionale.

Alla base di questo mio lungo preambolo vi è, probabilmente un lavoro appena pubblicato sull'International Journal of Cardiology (3) dal titolo:

"La terapia preospedaliera della sindrome coronarica acuta è utile?" Le conclusioni degli autori sono più che favorevoli e ciò che mi ha particolarmente colpito è che: la nostra conoscenza del miglior trattamento del dolore coronarico acuto e dell'ansietà del paziente sono insufficienti. Le linee guida in atto esistenti sono poche perchè grandi trial randomizzati sarebbero necessari !

In fine, sempre a questo proposito, quasi in risposta a quanto richiesto da Herlitz e collaboratori, può essere assai istruttivo meditare su ciò che dicono Melandri, Vagnarelli, Cinti e Branzi, su: Le linee guida ESC/EACTS sulla rivascolarizzazione miocardica: ombre, luci, nebbia; quando concludono (4) e dicono che "le linee guida possono esser solo un concentrato di verità parziali".

In merito non sarà sfuggito a molti il recente Editoriale del Prof. Francesco Romeo titolare della cattedra di cardiologia dell'Università di TorVergata di Roma, il quale dice che: "le mie perplessità sull'uso delle linee guida derivano dal concetto che non è possibile applicarle acriticamente nel singolo paziente, essendo interventi di popolazione che servono a mettere in risalto varie problematiche e, in particolare, la necessità di un approc-

cio standard: ogni paziente è così complesso da non poter essere inquadrato in una specifica linea guida! Le linee guida risentono, nella loro formulazione di base, di tipo politico, economico e sociale, ma il paziente, che ha il diritto inalienabile alla salute, non può essere trattato sulla base di scelte prevalentemente economiche e sociali (5).

Le mie conclusioni mi spingono a suggerire ai colleghi che mi leggono di cercare di applicare il comandamento proposto dalle linee guida solo e soltanto dopo aver visitato, in senso clinico globale, il paziente che abbiamo innanzi e che ci chiede aiuto.

1. Conoscere e curare il cuore. Atti VI Simposio – Firenze 3-5 Marzo 1989: 93 – 101
2. GISSI – Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet* 1:397-401-1986
3. Herlitz J et al. Is pre-hospital treatment of chest pain optimal in acute coronary syndrome ? The relief of both pain and anxiety is needed. *Int J Cardiol* 2011 2; 147-51
4. Melandri G. et al. Le Linee Guida ESC/EACTS sulla rivascolarizzazione miocardica: ombre, luci, nebbie. Il parere del cardiologo clinico. *G. Ital Cardiol* 2011; 12 (4) 240 - 242
5. Romeo F. Le mie critiche alle Linee Guida. *Intercardio*- 2011 - 24/05

Lo Studio RAI 2 Registro A.N.C.E sulla Ipertensione Arteriosa

The RAI 2 Study *The A.N.C.E. Survey on Arterial Hypertension*

Piera Recalcati*, Renato Nami°, Pasquale Predotti °°, Salvatore D'Anna©,
Giuseppe Calcaterra**, Carlo Fernandez**

Coordinatori Studio RAI 2

*Milano, °Siena, °° Salerno, ©Cefalù (Pa), **Palermo

L'Associazione Nazionale Cardiologi Extraospedalieri (ANCE) promuove uno studio osservazionale per valutare la prevalenza dei pazienti ipertesi, le caratteristiche cliniche ed il tipo di terapia in atto in Italia.

Lo scopo principale della ricerca è di rilevare la pressione arteriosa secondo le Linee Guida ESH/ESC 2007 in soggetti con pressione sistolica >140 mmHg e pressione diastolica > 90 mmHg. Verranno rilevati i farmaci antipertensivi usati, le caratteristiche cliniche o subcliniche di eventuale patologia d'organo ed i fattori di rischio.

I rilievi, clinici e strumentali ottenuti dai cardiologi e medici di medicina generale (dati ottenuti in pochi minuti dal paziente in visita) verranno elaborati secondo il "metodo immediato di analisi fotografica - Date Warehouse" ciò permetterà di disporre di dati relativi ad una ampia rappresentanza della popolazione generale in Italia.

The Italian Association of Out Hospital Cardiologists (ANCE) organises an observational clinical studies or surveys to evaluate prevalence and clinical characteristics of hypertensive patients in Italy.

The main objective of the study is to measure the blood pressure (BP) according to the last European guidelines and those patients with BP values more than 140 mmHg for systolic or more than 90mmHg for diastolic or those in antihypertensive treatment will be also evaluated for types of drugs used, for associated risk factors as well as for subclinical organ damage.

In this perspective, a computerized research called "Date Warehouse" will be carried out using the databases coming mainly from cardiologists and general practitioners who enrol in few minutes data in these selected patients seated in front of them. Using just a flash (photographic method analysis), this survey allows one of the largest available cohort of the general population in Italy.

(It. J. Practice cardiol. 3/2011) – <http://www.ancecardio.it>

INTRODUZIONE

L'OMS, nel suo statuto, dà una definizione di salute che è rimasta invariata dal 1948 ad oggi: "la salute è uno stato di completo benessere fisico, psichico e sociale".

Già da questa definizione si possono trarre alcune considerazioni, come la salute va intesa non solo quale proprietà fisica e mentale, ma anche sociale; quindi la salute implica la compresenza di tutte e tre queste sfere (fisica, mentale e sociale).

La malattia, al contrario per definizione è l'alterazione della condizione psicofisica

dell'organismo capace di ridurre, modificare negativamente o eliminare la funzionalità di una parte o dell'intero organismo umano. Ma la malattia deve sempre essere intesa come condizione potenzialmente reversibile attraverso l'applicazione di terapia. Il termine malattia deriva da quello di "malato" che proviene dal latino "*male ap-tus*".

In inglese si preferisce usare *disease* come termine riservato per la obiettivazione (o riscontro) della malattia da parte del medico; *illness* come termine riservato ad indicare la consapevolezza psicologica a livello personale della malattia ed il termine *sicke-*

@ 2011 ANCE

Ricevuto il 30/05/2011
accettato il 27/07/2011

Corresponding author:

GIUSEPPE CALCATERRA
TEL. 337899479
PEPPINOCAL@LIBERO.IT

ness riservato al riconoscimento della persona malata da parte del contesto sociale.

E' molto strano che una lingua, in genere povera di sinonimi, abbia voluto dedicare tanti termini per esprimere al meglio il concetto da noi sintetizzato in: malattia! Questo potrà essere di sostegno al modello di ricerca che intendiamo illustrare a chi ci leggerà, fermo restando che è compito del medico tentare di restituire al malato le sue normali condizioni di benessere cioè curare (in inglese *to cure*).

Negli ultimi 50 anni l'epidemiologia è stata lo strumento essenziale destinato a questo scopo in quanto ha fornito al ricercatore tutta una serie di informazioni che hanno consentito di migliorare la conoscenza della patologia che colpisce le popolazioni oggetto del controllo epidemiologico.

Possiamo così sintetizzare gli obiettivi dell'epidemiologia (Vedi tabella 1).

OBIETTIVI DELL'EPIDEMIOLOGIA
1) descrivere lo stato di salute di una popolazione: frequenza ed incidenza
2) spiegare l'eziologia delle malattie: fattori determinanti
3) predire la distribuzione delle malattie in gruppi di popolazioni, dove la malattia compare
4) suggerire interventi preventivi,
5) valutare l'efficacia pratica degli interventi proposti.

Da Kleinbaum DG. Epidemiologic research. Belont 1982

Tabella 1

Da queste premesse si evince che una più approfondita conoscenza dei fenomeni patologici consente, quasi automaticamente, miglior conoscenza e controllo dei fattori di rischio e di tutto ciò che può essere causa della malattia, dando la possibilità di suggerire e predisporre interventi di terapia e di prevenzione, con la valutazione dell'efficacia degli interventi terapeutici, anche di rischio-beneficio.

Tuttavia nell'arco dell'ultimo decennio è emersa con sempre maggiore evidenza la "crisi" dei dati epidemiologici e la difficoltà della utilizzazione di questi in ambito medico pratico. Quanto sopra sembra dipendere da quanto qui indicato (Vedi tabella 2).

PERCORSO GUIDA DELL'EPIDEMIOLOGIA
1) osserva il fenomeno
2) lo descrive quantitativamente
3) ne descrive la distribuzione nel tempo e/o nello spazio
4) formula ipotesi rispetto alle cause
5) progetta e conduce studi appropriati
6) analizza i dati raccolti interpretandone i risultati
7) stima l'impatto dei risultati delle proprie ricerche
8) valuta l'impatto reale delle misure adottate

Tabella 2

Un esempio concreto delle difficoltà ci viene fornito dei dati eziologici quali cause di scompenso cardiaco: durante il periodo compreso tra gli anni '50 e '90 il peso della cardiopatia ischemica quale causa di insufficienza cardiaca cronica è passato dal 22% al 67%; mentre le patologie valvolari sono passate dal 62% al 15% (3-4-5) e simili variazioni sono indicate anche per l'ipertensione arteriosa ed il diabete (Vedi tabella 3).

TRE CONCETTI CHIAVE
1) il confronto dei casi
2) la compatibilità degli effetti
3) l'analisi delle osservazioni

Tabella 3

Nel 1992 questo argomento è stato affrontato, anche se indirettamente nell'articolo "manifesto" di Sakett che dedicò una vita alla EBM "*Evidence Based Medicine*" (1) le cui motivazioni ideologico-pratiche scaturiscono dal fatto che l'approccio cli-

nico al paziente determina nel medico la necessità di avere informazioni costantemente aggiornate per aiutarlo a pervenire alla corretta diagnosi e quindi a formulare la prognosi e ad effettuare le terapie più idonee.

Le normali fonti alle quali questi si è sempre rivolto (letteratura medica, banche-dati, trattati specifici, riviste, informazioni computerizzate) non sono più sufficienti a garantirgli ciò che lui richiede in quanto vi è un più accelerato *turnover* della informazione medica tale da rendere spesso superate le risposte che il medico si attende. E' ovvio, invece che i capisaldi sempre più solidi della professione medica rimangono:

- a) il paziente
- b) la visita o la memoria dell'esperienza professionale acquisita.

Malgrado queste interessanti premesse lo sviluppo della EBM ebbe un processo di maturazione piuttosto lento e bisogna attendere il 1997 perché il successo dell'argomento abbia una espansione esplosiva. Un grafico pubblicato su Lancet (2) mostra che gli articoli che citano il termine "*Evidence Based Medicine*" riportato su Embase (EMBASE (Excerpta Medica/Elsevier) sono passati da 10 nel 1992 a 450 nel corso dei primi sei mesi del 1997.

In molti di questi articoli veniva discusso il ruolo della informazione medica e ampie critiche furono sollevate nei confronti di tutto ciò che veniva dato per scontato ed immutabile; mentre nello stesso tempo emergeva sempre più nitida la necessità, per il medico pratico, di abituarti a convertire il bisogno di informazioni in domande precise; di ricercare con la massima precisione possibile le informazioni atte a rispondere alle domande da lui formulate; a valutare criticamente la validità di quanto proposto in letteratura dalle varie fonti consultate ed a confrontare sempre il tutto con la propria esperienza acquisita sul campo. Un particolare suggerimento indicava che, per la valutazione dei benefici terapeutici, il medico doveva sempre fare riferimento ai *trials* clinici randomizzati (RCTs) ma che molte utili informazioni potevano essere desunte dalla meta-analisi che è in grado di fornire la sintesi quantitativa di molteplici RCTs. Nello stesso tempo emergeva con sempre maggiore evidenza che il trasferimento dei risultati degli RCTs alla pratica clinica non è sempre automatico e può presentare difficili problemi di applicabilità e che gli stessi RCTs non sono esenti da molti "difetti" per ovviare ai quali si è ritenuto necessario un supplemento di indagini attraverso studi epidemiologici osservazionali di soggetti con una o più caratteristiche comuni ma con scelta causale all'interno di popolazioni esposte a più fattori di rischio.

E' quindi assai verosimile che la massa di considerazioni critiche fin qui riferite possa avere avuto una sua azione stimolante tale da dar vita a ricerche epi-

demiologiche osservazionali o a "Registri" secondo la puntualizzazione di Feinstein (3), termine omologabile a quello usato presso i paesi anglosassoni di "*sampling frame*" (o struttura campionata) i cui concetti sono stati acquisiti e messi in pratica da molte ricerche dell'ANCE, a livello nazionale, fine dall'inizio degli anni '80, studi spesso determinanti per la conoscenza e l'applicabilità della molecola utilizzata fino a consentire un miglior rapporto farmaco-paziente (4).

In merito alla patologia ipertensiva è stato già effettuato lo studio RAI 1 (1998 - 1999) che ha arruolato 6.000 soggetti e che ha permesso ai ricercatori ANCE di pubblicare dati epidemiologici e clinici di notevole rilevanza. Scopo dello studio è stata la ricerca delle associazioni fra le diverse variabili e le eventuali cause che stanno alla base di tali associazioni e l'individuazione di possibili corrispondenze fra dati clinici, terapeutici, livelli pressori, iperglicemia e colesterolemia, nonché la valutazione della qualità della vita di questi soggetti.

Poiché l'ipertensione arteriosa colpisce in Italia 15 milioni di persone ed è responsabile di circa il 40% delle morti per cause cardiovascolari ogni anno, il Consiglio Nazionale ANCE, all'inizio del 2011 ha ritenuto opportuno riproporre ai propri associati una nuova indagine osservazionale, il RAI 2 con chiari riferimenti e possibilità di confronto con la precedente analisi.

Il rationale dello studio intende verificare se la pratica clinica della terapia antipertensiva sia coerente con il dettato delle attuali linee guida sul trattamento dell'ipertensione, laddove esse danno uno spazio significativo all'approccio alla malattia ipertensiva in mono o in politerapia, ai pazienti con incremento pressorio, o nei quali sia presente un rischio cardiovascolare elevato o molto elevato, che motivi il raggiungimento di un obiettivo pressorio più ambizioso rispetto a quello convenzionale.

L'osservazione intende identificare e descrivere le coorti di pazienti ipertesi trattati con la terapia antiipertensiva, definendone le principali caratteristiche cliniche, in termini di:

- a) profilo clinico del paziente, in particolare in relazione alla natura ed alle caratteristiche del suo stato ipertensivo
- b) caratteristiche della terapia antipertensiva in atto (farmaco, posologia, motivazioni a sostegno della scelta terapeutica effettuata)
- c) danno d'organo
- d) presenza di patologie associate che possono influire sulle scelte terapeutiche.

L'osservazione sarà estesa a 20.000 casi; l'indagine viene proposta a più centri extraospedalieri di cardiologia e/o a medici di medicina generale; in ciascuno dei centri partecipanti verranno raccolti i dati di 20 - 30 o più pazienti.

DW	vs	DB
NUOVO MODELLO		MODELLO TRADIZIONALE
Data Warehouse		Base di dati
Modello dimensionale		Modello relazionale
Assenza di normalizzazione		Normalizzazione dei dati
Enfasi sulla facilità di interrogazione		Enfasi sulla consistenza dei dati
Statico (fotografico)		Dinamico
Progettato per l'analisi dei dati		Progettato per l'elaborazione di transazioni (inserimento, modifica, variazioni nel tempo)

L'indagine non dovrà interferire in alcun modo con la normale attività clinica dei medici o dei Centri coinvolti; ciò costituisce un prerequisito essenziale anche per la salvaguardia della validità scientifica dei dati raccolti. I pazienti verranno informati che i loro dati clinici, raccolti in forma anonima ed una volta aggregati ai dati di altri pazienti, verranno sottoposti ad analisi statistica, con finalità di pubblicazione. Ai pazienti verrà chiesto di fornire le informazioni su base volontaria, e nel totale rispetto del diritto della riservatezza dei loro dati personali.

Verranno ammessi all'osservazione i pazienti che rispondono ad entrambi questi requisiti :

- 1) Valori pressori arteriosi all'atto della visita con ipertensione arteriosa (PAS sopra i 140 mmHg e/o PAD sopra i 90 mmHg, secondo le attuali linee guida europee (5).
- 2) Pazienti con valori pressori normali ma in terapia antipertensiva.

L'osservazione prevede la raccolta anamnestica dei dati relativi alla malattia ipertensiva ed al suo trattamento (tipo di farmaco utilizzato / efficacia / tollerabilità / compliance / effetti collaterali).

Ove possibile saranno raccolti dati anamnestici, clinici, di stile di vita, strumentali e patologie associate. Nei pazienti con anamnesi di dismetabolismo glucidico o lipidico (diabete mellito, ipercolesterolemia o dislipidemia, sindrome metabolica) verranno raccolti e registrati tutti i dati di laboratorio relativi. Analogamente, verrà registrato ogni dato di laboratorio e strumentale disponibile correlabile a danno d'organo preclinico (renale e cardiaco) causato dalla malattia ipertensiva.

Il modello di sviluppo informatico sarà di tipo "Data Warehouse" tecnica poco usata nella ricerca medica ma certamente in grado di fornire dati incrociati di grande possibilità (Vedi schema).

Un Data Warehouse (DW) è un magazzino di dati o meglio ancora un archivio informatico progettato

per consentire di produrre facilmente relazioni, interconnessioni ed analisi su quanto archiviato.

Secondo la definizione di William H. Immon, che per primo ha parlato esplicitamente di DW, questa è una raccolta di dati integrata ed orientata al soggetto, di supporto ai processi decisionali che possono scaturire da quanto archiviato (6).

La maschera che viene fornita al nostro ricercatore, necessaria per l'acquisizione dei dati, ha un totale di 67 caselle ma, ovviamente le risposte a queste sono alternative (maschio/femmina) per cui il lavoro del ricercatore per l'inserimento dei dati sarà decisamente inferiore e può essere compiuto nell'arco di 3-5 minuti.

Al termine è già predisposto un sistema di "memoria" che può consentire l'invio immediato o successivo al server centrale in qualunque momento.

Ciò che desideriamo sottolineare è che la compilazione della maschera deve essere di tipo fotografico in modo tale che il ricercatore segnali solo e soltanto i dati noti al paziente o a lui nel momento in cui lo ha di fronte; ciò garantirà lo sviluppo della ricerca rigorosamente di tipo immediato (fotografico) e senza la selezione preordinata di pazienti.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Sackett D Evidence-Based Medicine Working Group. Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. JAMA 1992; 268: 2420-5.
- 2) Hooker RC The rise and rise of evidence-based medicine. Editorial. Lancet 349; 329-30, 1997.
- 3) A.R. Feinstein Clinical Epidemiology 1985 Saunders C.
- 4) D.L. Sackett, W.S. Rosenberg, and R.B. Haynes. Book & Software Reviews: Evidence Based Medicine: How to Practice and Teach EBM. New York: Churchill Livingstone, 1997
- 5) ESH/ESH 2007 J. of Hypertension 25; 1105-1187
- 6) Joe Ganczarski. Data Warehouse Implementations: Critical Implementation Factors Study. VDM Verlag, 2009. ISBN-10: 3-639-18589-7 ISBN-13: 978-3-639-18589-8

Appropriatezza in cardiologia "Navigando" in Internet

Appropriateness in cardiology "Navigating" through Internet

Alberto Dolara

Direttore dell'Unità Cardiovascolare di S.Luca, Ospedale di Careggi, Firenze dal 1969 al 2002

L'esplosivo sviluppo di costose tecnologie mediche, in particolare di quelle destinate a prevenire, diagnosticare e trattare le malattie cardiovascolari, ha messo in crisi la possibilità di dare a tutti le strategie diagnostiche terapeutiche di cui potrebbero usufruire. Se aumentassero le scelte appropriate e diminuissero quelle inappropriate risulterebbero molto elevati i benefici e per i pazienti e per la società in termini di salute e riduzione della spesa pubblica sanitaria. Un esame della letteratura scientifica più recente, e la pubblicazione delle linee guida, leggibili anche tramite internet, permette di valutare l'appropriatezza delle procedure diagnostiche e terapeutiche in cardiologia con risultati utili anche per la pratica clinica.

The explosion of costly medical technologies, especially those to prevent and treat cardiovascular diseases, increasingly jeopardizes the ability to give everybody all the treat that would benefit them. If appropriate care is increased and inappropriate one is decreased the benefits to patients and society in terms of health and wealth will be enormous. Reviewing the scientific literature by internet allows to evaluate the actual appropriateness of diagnostic and therapeutic procedures in cardiology and should be of help in the clinical practice.

(It. J. Practice cardiol. 3/2011) – <http://www.ancecardio.it>

Introduzione

Appropriatezza è un termine tecnico, molto usato per le attività sanitarie, ricorrente in momenti come quelli attuali in cui la disponibilità delle risorse è ridotta. Recenti ricerche indicano come l'appropriatezza non risulti sempre evidente nei vari settori dell'attività medica incluso quello cardiovascolare. Evitare la inappropriatezza (termine tecnico che ha nel linguaggio comune il suo corrispettivo in "spreco", parola di etimo incerto, ma efficace!), è un compito ineludibile per il medico ed i responsabili delle istituzioni sanitarie. La "navigazione" in Internet fornisce oggi la possibilità di ottenere un grande numero d'informazioni su questo argomento e di conoscere studi che possono favorire nel medico un'attitudine critica verso determinate procedure preventive, diagnostiche e terapeutiche. L'attenzione verrà limitata al settore cardiologico, in cui l'esperienza

personale consente di valutare meglio le informazioni disponibili.

Linee guida e metodi di ricerca della appropriatezza

Al termine "Appropriateness in cardiology", con il motore di ricerca Medline, si ritrovano 238 articoli scientifici, recensiti peer view, e quindi con notevole garanzia di affidabilità. La maggior parte riguarda le linee-guida ed i metodi per valutare l'appropriatezza delle procedure. Si stima che negli Stati Uniti siano state emanate oltre 400 linee guida da parte di 40 organizzazioni mediche. Dal 1984 la Task Force dell'American College of Cardiology (ACC) e dell'American Heart Association (AHA) per le linee guida nella pratica cardiologica ha monitorizzato circa 17 aree (focalizzate in particolare al trattamento delle malattie) con revisioni ed aggiorna-

Key words:
Appropriateness criteria
Medical technologies

@ 2011 ANCE
Ricevuto il 15/04/2011
Accettato il 26/06/2011

Corresponding author:

DOLARA ALBERTO
VIA STEFANO TURR, 7
50137 FIRENZE
TEL. 055/588806
E-MAIL: ELISA.DOLARA@TIN.IT

menti continui (1). Mentre le linee guida forniscono un riassunto ed una discussione dell'evidenza partendo dai trials clinici i criteri di appropriatezza focalizzano le caratteristiche e lo stato clinico del paziente come lo si osserva nella pratica clinica quotidiana (2). A metà degli anni '80, considerata la estrema variabilità dei risultati riportati in pubblicazioni precedenti, venne sviluppato da parte della RAND (Health Insurance Corporation) e della università di California-Los Angeles (UCLA) il metodo RAM per valutare la correttezza delle procedure mediche e chirurgiche (3,4).

I fondamenti metodologici sono stati ampiamente illustrati in successive pubblicazioni (5): panels di esperti esaminano la letteratura scientifica mondiale su un determinato argomento e valutano l'efficacia e l'efficienza, le indicazioni, i costi economici e l'uso corrente delle procedure diagnostiche e terapeutiche. Viene così formulata una lista d'indicazioni cliniche specifiche e l'appropriatezza valutata in una scala da 1 a 9 (indicazioni appropriate da 7 a 9; incerte da 4 a 6, inappropriate da 1 a 2). Una procedura è definita come appropriata quando i benefici medici in termini di qualità e durata della vita, riduzione del dolore e miglioramento della funzione vengono ritenuti superiori, con margine sufficientemente ampio, rispetto ai rischi medici di mortalità, morbilità ed ansietà causati dalla procedura.

Esami ecocardiografici ed altri test non invasivi

Uno studio interregionale italiano del 2000 ha evidenziato come le richieste di esami ecocardiografici da parte di cardiologi e clinici risultavano scarsamente appropriate nel 39% dei pazienti ed inappropriate nel 36 % di essi (6). In Toscana ed in Umbria sono state valutate nel 2002 l'appropriatezza delle prescrizioni di esami ecocardiografici, test da sforzo, esami Holter ed eco vascolari nei pazienti ambulatoriali secondo le linee guida della Federazione Italiana di Cardiologia (7).

Meno della metà delle prescrizioni risultavano appropriate; la inappropriatezza risultava minore da parte dei cardiologi rispetto ai medici. Nel 2008 Mantero et al (8), seguendo le indicazioni delle linee guida dell'ACC/AHA/ASE del 2003, hanno riscontrato nella provincia di Milano un livello inadeguato di appropriatezza per questo esame sia nei pazienti ricoverati che ambulatoriali. Negli Stati Uniti sono state riconsiderate nel 2007 le indicazioni cliniche per gli esami ecocardiografici transtoracici e transesofagei e giudicate appropriate in 44/59 occasioni, non appropriate in 14/59 ed incerte in 1/59; è interessante notare come la metà delle indicazioni non appro-

priate riguardavano esami di routine senza alcuna giustificazione clinica (9).

Studi di perfusione miocardica

È stato calcolato che negli Stati Uniti gli studi di perfusione miocardica mediante tomografia assiale computerizzata con emissione di singolo fotone (SPECT) sono aumentati da 4 milioni nel 1998 a 8 milioni del 2008 (10). La commissione congiunta di esperti dell'American College of Cardiology e la American Society of Nuclear Cardiology hanno definito nel 2005 i criteri di appropriatezza di questi esami ed esaminato le possibili applicazioni identificandone solo 27/52 con indicazioni appropriate, mentre 13/52 erano inappropriate e 12/52 incerte (11). In una singola istituzione, la clinica Mayo, le indicazioni sono state valutate non appropriate solo nel 14 % dei casi (12), ma nel commento editoriale Bonow, illustre cardiologo clinico americano, sottolinea la difficoltà nel valutare l'appropriatezza di queste indagini (13); conclude peraltro che è necessario fornire una rigorosa evidenza che esse aumentino la qualità delle cure. Merita inoltre di essere sottolineata l'entità della dose effettiva di radiazioni somministrata al paziente con questi esami, valutabile da 10 a 29 mSV, che può raggiungere 41 mSV nello studio di viabilità miocardica con stress e reiniezione al tallio (si tenga presente che la dose effettiva di un esame radiologico standard del torace è di soli 0.1 mSV!) (14).

Tomografia assiale computerizzata (TAC) per lo studio non invasivo dell'albero coronarico

Un revisione nel 2010 dei criteri di appropriatezza della tomografia cardiaca computerizzata (TAC) pubblicati nel 2006 dalla commissione di esperti degli Stati Uniti (15) indica come favorevole l'uso della metodica nei pazienti con rischio intermedio o basso e come pretest di probabilità di una malattia coronarica; la valutazione è meno favorevole nei pazienti a rischio elevato. Per quanto riguarda il riscontro di calcificazioni coronariche l'esame senza mezzo di contrasto viene considerato appropriato solo in pazienti con rischio intermedio o in quelli selezionati a basso rischio. Comunque la stessa commissione stima la metodica come appropriata solo in 35/93 indicazioni specifiche e non appropriata o incerta nelle rimanenti 58. Anche per questo esame viene sottolineato come l'eccesso di ricorso ad esami radiologici determina rischi inutili, non vi sia una dose sicura di radiazione e che ogni esposizione può aumentare il rischio di cancro a lungo termine; la dose media effettiva di radiazioni riportata per la TAC a 64 strati,

Appropriatezza delle procedure	Pazienti asintomatici	Pazienti con angina classe I-II SCC	Pazienti con angina classe III-IV SCC
Appropriate	9/30	18/30	26/30
Incerte	15/30	10/30	3/30
Non appropriate	6/30	2/30	1/30

Tabella 1: Appropriately delle procedure di rivascolarizzazione coronarica in rapporto alla sintomatologia in trenta scenari calcolati sulla base del rischio evidenziato dagli stress tests, dalla risposta alla terapia e dai vari tipi di lesioni anatomiche coronariche. (Da Patel et al, 2009- Rif. 19)

Abbreviazioni: SCC Società Canadese di Cardiologia

indicata in 15 mSV, supera quella di un'angiografia invasiva (14). Sono stati avviati programmi che possono ridurre notevolmente la dose di esposizione, che rimane comunque elevata (16).

Coronarografie

In uno studio pubblicato nel 2008, riguardante 9356 pazienti esaminati per sospetta angina stabile in 6 ospedali del Regno Unito, le indicazioni per la coronarografia vennero giudicate da due panels di esperti inappropriate nel 58.5% dei casi, incerte nel 28.7% ed appropriate solo nel 14.8% dei pazienti (17). D sottolineare comunque che 2400/9356 pazienti furono controllati per tre anni ed in 134/762 in cui l'indagine coronarografica era stata giudicata appropriata, ma non era stata eseguita, il rischio di morte coronarica e sindrome coronarica acuta non fatale risultava superiore a quello degli altri sotto gruppi. Anche se gli Autori sottolineano che il gruppo studiato era piccolo questi risultati suggeriscono che anche un sottuso delle metodica può essere dannoso.

Procedure di rivascolarizzazione

Prima della elaborazione dei criteri di appropriatezza secondo il metodo RAND/UCLA negli anni '80 diverse pubblicazioni riportavano una elevata percentuale di inappropriatezza delle procedure di rivascolarizzazione: in un gruppo di ospedali selezionati a caso nella parte occidentale degli Stati Uniti la proporzione di interventi di by-pass aortocoronarico risultava inappropriata o equivoca nel 23% - 69%; nella regione di Trent in Inghilterra coronarografie ed interventi di bypass aortocoronarico venivano ese-

guiti per motivi non appropriati o equivoci in circa la metà dei casi (3,4).

Granjour et al (18) nel 2003 usando i criteri RAND riscontra un basso tasso di non appropriatezza delle procedure di rivascolarizzazione con by-pass aortocoronarico negli ospedali tedeschi nel periodo 2000-2001, ma la percentuale di procedure con indicazione incerta risultava del 42%; inoltre solo il 38 % di essi erano stati sottoposti a stress tests prima dell'intervento.

Nel 2009 è stata riconsiderata l'appropriatezza delle procedure di rivascolarizzazione coronarica nei diversi scenari clinici da parte delle varie Associazioni cardiologiche statunitensi (19). Dalla tabella 1 risulta evidente come la inappropriatezza e le indicazioni incerte risultino elevate nei pazienti asintomatici mentre diminuiscono progressivamente nei pazienti con sintomatologia anginosa di entità crescente.

Altre procedure terapeutiche

Irwin et al (20) hanno controllato le indicazioni all'impianto del PM in 738 pazienti canadesi sulla base delle linee guida delle Associazioni ACC/AHA e non hanno riscontrato conformità alle linee guida nel 50% dei casi anche se la deviazione appariva decisamente inappropriata solo in una proporzione minore di casi

Valutazione dei singoli parametri ed appropriatezza

La valutazione isolata dei singoli parametri clinici o di laboratorio può indurre a variazioni nelle indicazioni diagnostiche, terapeutiche e preventive ed aumentare le difficoltà nel valutare la loro appropriatezza

za. Sulla base della esistenza di una relazione lineare tra i valori del colesterolo HDL ed il rischio di malattia cardiovascolare i valori ottimali si sono abbassati da 190 mg/dL nel 1993 (21) fino a 70 mg/dL nei soggetti ad alto rischio nel 2004 (22). Tuttavia uno studio di lunga durata su una vasta popolazione normale, pubblicato nel 1999, ha dimostrato che la riduzione dell'attività fisica può essere più importante del valore della colesterolemia nel determinare gli eventi coronarici e la mortalità cardiovascolare (23). Più recentemente è stato osservato come in una popolazione adulta di pazienti colpiti da infarto del miocardio negli Stati Uniti i valori del colesterolo HDL erano < di 130 mmg/dL nel 58% dei casi, ma i pazienti risultavano soprappeso/obesi nel 82%, fumatori 75%, ipertesi 40%, ed avevano una storia familiare positiva nel 40 % (24). Le linee guida suggeriscono come limiti superiori per la pressione sistolica/diastolica 135/85 mmHg (25), ma l'esame di trials randomizzati pubblicati nella letteratura dal 1966 al 2008 non ha mostrato differenza in termini di morbilità e mortalità rispetto ai valori standard di 140-160/90-100 (26). Date le incertezze sulla valutazione di parametri isolati indicati come fattori di rischio risulterebbe quindi più utile aumentare da parte dei medici i consigli atti a modificare lo stile di vita complessivo piuttosto che sollecitare una esecuzione indiscriminata di check-up non mirati (27,28).

Appropriatezza e pratica clinica

I risultati di alcuni studi dell'ultimo decennio, recensiti su Medline e riportati nell'Addendum, possono essere utili per favorire un atteggiamento critico e migliorare l'appropriatezza delle prescrizioni da parte del clinico ed il cardiologo che, nell'attività quotidiana, devono fronteggiare le difficoltà di rispettare il budget, le richieste dei pazienti, la pressione dei mass media, l'incombere di una medicina difensiva e le lusinghe di una dilagante tecnologia (29-32).

Conclusioni

Gli studi recenti sulla appropriatezza, sottolineano percentuali variabili, ma tutto altro che trascurabili di indicazioni non appropriate o scarsamente appropriate delle procedure preventive, diagnostiche e terapeutiche in cardiologia. Il loro impatto negativo in termini di salute per il paziente e di costi per la società aumenta ovviamente con la invasività delle procedure e con il loro costo. Le linee guida ed i criteri di appropriatezza sono certamente utili nel confrontare i livelli di procedure appropriate tra popolazioni e dovrebbero essere attentamente valutati dalle autorità sanitarie per quanto riguarda l'organizzazione sa-

nitaria ed i costi relativi. Non possono tuttavia essere usati nella cura diretta dei pazienti: nella pratica clinica occorre soprattutto valutare attentamente il rapporto costo/beneficio di una misura diagnostica o terapeutica nel singolo paziente, inteso come entità unica. E' un compito difficile, ma non eludibile da parte dei medici.

Addendum

- Nel 2006 è stato dimostrato che il maggior ricorso a terapia aggressiva nelle unità coronariche negli Stati Uniti rispetto al Canada non ha portato a risultati di ridotta mortalità: nel centro statunitense erano stati sottoposti a coronarografia il 55% rispetto al 34% di quello canadese ad angioplastica il 30% nel primo rispetto al 13 % nel secondo ed a bypass il 10% contro il 4%. Dopo sei mesi la mortalità era del 28% rispetto al 27% nei due centri (29). Nello stesso anno sono stati pubblicati i risultati dell'esame di un registro nazionale del Belgio riguardante il decorso di pazienti ricoverati per infarto miocardio acuto in ospedali con e senza possibilità di emodinamica interventistica, ed i relativi costi. Dopo tre anni non furono osservate differenze in termini di risultati terapeutici, ma solo un aumento dei costi nei centri con emodinamica (30).
- Nel periodo 2006-2010 numerosi studi hanno dimostrato come non vi siano vantaggi in termini di sopravvivenza o di eventi cardiovascolari gravi nei pazienti a rischio con fibrillazione atriale mantenuti in ritmo sinusale con medicinali antiaritmici dopo la cardioversione rispetto quelli che rimangono in fibrillazione atriale purchè sia assicurato il trattamento con terapia anticoagulante orale e ottenuta una adeguata frequenza ventricolare. In questi pazienti è pertanto da valutare se sia necessario il ricorso a metodi invasivi, probabilmente più costosi, quali ad esempio l'ablazione percutanea degli atri e delle vene polmonari, e che necessitano nel lungo termine di ripetizioni multiple della procedura (31,32).
- Nel 2007 lo studio COURAGE ha dimostrato che i pazienti con angina stabile e buona funzione ventricolare sinistra possono essere trattati con la sola terapia medica ottimale; l'associazione in questi pazienti di procedure di rivascularizzazione coronarica non comporta riduzione della mortalità o di eventi cardiovascolari gravi. Ne consegue la opportunità di evitare interventi di rivascularizzazione in questo sottogruppo di pazienti con cardiopatia ischemica (33).
- Nel 2009-2010 vengono pubblicate revisioni della letteratura da cui non risultano giustificate

le linee guida che indicano l'uso routinario di aspirina in soggetti apparentemente sani al di sopra di un moderati livelli di rischio per cardiopatia coronarica; la somministrazione di aspirina per la prevenzione primaria in questi soggetti sarebbe pertanto erranea (34,35).

- Nel 2010 è stato sottolineato come i pazienti con malattia coronarica stabile che devono essere sottoposti a interventi chirurgici non cardiaci non traggono beneficio dai test di stress perioperatori e dalla rivascolarizzazione coronarica. La terapia preoperatoria con betabloccanti può essere dannosa se non viene indirizzata a popolazioni di pazienti a rischio chiaramente definito (36).

BIBLIOGRAFIA

- 1) Antman EM, Peterson ED. Tools for guiding clinical practice from the American Heart Association and the American College of Cardiology. What they are and how clinicians use them. *Circulation* 2009;119:1180-5
- 2) Klein LW. How appropriate for assessing qualities are the 2009 Appropriateness Criteria for coronary revascularization? *J Invasive Cardiol* 2009;21:558-62
- 3) Brook RH. Appropriateness: the next frontier. Appropriateness ratings can revolutionise health care. *B Med J* 1984;308:218-9
- 4) Brook RH, Chassin M, Fink A, Solomon DH, Koseoff J, Park RE. A method for the detailed assessment of the appropriateness of medical technologies. *Int J Technol Health Care* 1986;2:53-63
- 5) Phelps CE. The methodologic foundations of studies of the appropriateness of medical care. *N Engl J Med* 1993;329:1241-5
- 6) Lorenzoni R, Magnani M, Accardo A, Mazzotta G et al. La valutazione dell'appropriatezza degli esami strumentali in cardiologia. Il caso dell'ecocardiografia. *Ital Heart J Suppl* 2000;1:74-80
- 7) Lorenzoni R, Baldini P, Bernardi D, Monatti V, Dabizzi R, Del Citerna F et al. Gruppo di valutazione dell'Appropriatezza ANMCO Toscana. Valutazione dell'appropriatezza delle prescrizioni di tests cardiologici non-invasivi. *Ital Heart J Suppl* 2002;3:607-12
- 8) Mantero A, Gentile F, Alberti A, Bencini C, Bongarzone A, Bragato R et al. Il progetto "Appropriatezza ECO Milano". Riscontro dell'appropriatezza delle indicazioni, prescrizioni ed utilità clinica della ecocardiografia Doppler bidimensionale nei pazienti ricoverati e ambulatoriali a Milano, Italia. *G Ital Cardiol* 2008;9:844-52
- 9) Douglas PS et al ACCF/ASE/ACEP/ASNC/SCAI/SCCT/SCMR 2007 Appropriateness criteria for transthoracic and transesophageal echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:187-204
- 10) The myocardial Perfusion Imaging Market Guide (U.S.) Supplement to the U.S. Imaging Market Guide, Malvern PA: Arlington Medial Resource, Inc, 2007.
- 11) Brindis RG, Douglas PS, Hendel RC et al. ACCF/ASNC appropriateness criteria for single-photon emission computed myocardial perfusion imaging (SPECT MPI): a report of the American College of Cardiology Foundation Quality Strategies Directions Committee Appropriateness Criteria Working Group and the American Society of Nuclear Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1587-605
- 12) Gibbon RJ, Miller TD, Hodge D, Urban L, Araoz PA, Pelikka P, McCully PB. Application of appropriateness criteria to stress single-photon emission computed tomography sestamibi studies and stress echocardiograms in an academic medical center. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1283-9
- 13) Bonow RO. Is appropriateness appropriate? *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1290-1
- 14) Mark DB et al. ACCF/ACR/AHA/NASCI/SAIP/SCAI/SCCT 2010 Expert Consensus Document on Coronary Computer Tomographic Angiography: a Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *Circulation* 2010;121:2509-43
- 15) Taylor AJ et al. ACCF/SCCT/ACR/AHA/ASE/ASNC/SCAI/SCMR 2010. Appropriate Use Criteria for Cardiac Computed Tomography. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1864-94
- 16) Raff GL, Chinnaiyan M, Share DA et al. Radiation dose from cardiac computer tomography before and after implementation of radiation dose reduction techniques. *JAMA* 2009;301:2340-8
- 17) Hemingway H, Chen R, Junghans C et al. Appropriateness criteria for coronary angiography in angina: reliability and validity. *Ann Int Med* 2008;149:221-31
- 18) Gardjour A, Neumann J, Lauterbach KW. Appropriateness of invasive cardiovascular interventions in German hospitals (2000-2001). An evaluation using the RAND appropriateness criteria. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003;24:571-7
- 19) Patel MR et al. ACCF/SCAI/STS/AATS/AHA/ASNC 2009. Appropriateness criteria for coronary revascularization. *Circulation* 2009;119:1330-52
- 20) Irwin ME, Bainey KR, Senaratne MP. Evaluation of the appropriateness of pacemaker mode selection in bradycardia pacing: how closely are the ACC/AHA guidelines followed? *PACE* 2003;26:2301-07
- 21) Summary of the second report of the National Cholesterol Education Program(NCEP) Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults(Adult Treatment Panel II) *JAMA* 1993;269:3015-23
- 22) Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004;227:39
- 23) Wei M, Kampert JB, Barlow CE et al. Relationship between low cardiopulmonary fitness and mortality in normal-weight, overweight, and obese men. *JAMA* 1999;282:1547-53
- 24) Akosah KO, Shaper A, Cogbill C, Schoenfeld P. Preventing myocardial infarction in the young adults in the first phase: how do the national cholesterol education Panel III guidelines perform? *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1475-9
- 25) Head GA, Mihailidou S, Duggan KA et al. Definition of ambulatory pressure targets for diagnosis and treatment of hypertension in relation to clinic blood pressure: a prognostic cohort study. *Br Med J* 2010;340:c1104.doi:10.1136/bmj.c1104
- 26) Arguedas JA, Perez MI, JM. Treatment blood pressure targets for hypertension. *Cochrane Database Sys Rev* 2009;n.3 ,CD 004349
- 27) Cornaglia-Ferraris P, Picano E. Malati di spreco. Edizioni Laterza, Roma-Bari, 2004

- 28) Bobbio M. Il malato immaginato. Edizioni Einaudi, 2010
- 29) Pilote L, Racine N, Hlatky MA. Difference in the treatment of myocardial infarction in the United States and Canada. A comparison of two university hospitals. *Arch Int Med* 1994;154:1090-96.
- 30) Van Brabandt M, Camberlin C, Vrijens F, Parmentier Y, Ramaekers D, Bonneux L. More is not better in early care of acute myocardial infarction: a prospective cohort analysis on administrative databases. *Eur Heart J* 2006;27:2649-54
- 31) Calkins H, Matthew R, Reynolds MR, Spector P, Sondhi M, Xu Y et al. Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation: two systematic literature reviews and meta-analysis. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009;2:349-61
- 32) Dolara A. Short-versus long-term outcomes after catheter ablation for atrial fibrillation: impact on clinical practice. *J Cardiovasc Med* 2011;12:145-6
- 33) Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK et al for the COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007;356:1503-16
- 34) Baigent C, Blackwell L, Collins R et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomized trials. *Lancet* 2009;373:1849-60;
- 35) Cleland JGF. Long-term aspirin for coronary artery disease: are we deceived by a biased presentation of the evidence? *Future Cardiol* 2010;6:141
- 36) Chopra V, Flanders SA, Froehlich JB, Lau WC, Eagle KA. Perioperative practice: time to throttle back. *Ann Int Med* 2010;152:47-51.

COMMENTO

In questo articolo vengono discussi i vari aspetti della appropriatezza in cardiologia, un problema poco conosciuto, ma di grande attualità, per la ricaduta sulla responsabilità dell'attività professionale e sulla spesa pubblica in generale.

L'Autore riferisce che l'appropriatezza delle prescrizioni da parte del clinico nell'attività quotidiana, deve fronteggiare il rispetto della spesa pubblica, il budget personale, le richieste dei pazienti, la pressione dei mass media, l'incombere di una medicina difensiva e le lusinghe di una dilagante tecnologia

Occorre comunque sottolineare che esiste anche una "responsabilità oggettiva" del medico nel decidere sull'appropriatezza delle prescrizioni. Responsabilità che può essere apparentemente modesta nel caso di esami o terapie semplici, quali la richiesta supplementare di un esame ecocardiografico o la prescrizione di una compressa di acido acetilsalicilico, tuttavia le ricadute possono essere non trascurabili se la prescrizione è moltiplicata per migliaia o milioni di pazienti. La responsabilità è ancora più evidente nel caso di esami o procedure terapeutiche invasive e costose, come ad esempio richiedere una procedura di rivascolarizzazione coronarica o una TAC multistrato.

Cosa fare allora? Il "processo decisionale" riguarda il nostro modo di agire come esseri pensanti in tutti gli aspetti della nostra vita quotidiana, e non solo in quello professionale. Alcuni elementi metodologici sono un prezioso ausilio, primo con "l'ascolto" di una accurata storia clinica, successivamente procedere ad un esame obiettivo completo, al quale può seguire la prescrizione di esami più semplici e meno invasivi e di terapie quando necessarie efficaci, a basso impatto economico.

La rivalutazione critica successiva permetterà di stabilire se sono necessarie ulteriori indagini o terapie sempre tenendo presente il rapporto rischio/beneficio.

Infine, noi tutti dobbiamo ricordare che la medicina è una arte per cui deve esserci un piccolo margine d'individualità che in base a "scienza coscienza" chiaramente consente al medico di assumersi le proprie responsabilità.

Poi un'ultima memoria che i nostri vecchi maestri sempre ripetevano, "non esistono le malattie esistono i pazienti" che significa anche il necessario coinvolgimento nel processo decisionale del paziente, del suo stato psicologico e di tutti quelli che lo circondano.

Inibizione selettiva e specifica dei canali If con una nuova molecola per la terapia delle malattie cardiovascolari

Selective and specific If inhibition with new molecule: new perspectives for the treatment of cardiovascular disease

Roberto Ferrari, MD, PhD; Claudio Ceconi, MD

Department of Cardiology, University of Ferrara, Salvatore Maugeri Foundation, IRCCS, Lumezzane, and Department of Morphology and Embryology and LTTA Centre, University of Ferrara, Italy

La Frequenza Cardiaca (FC) è un elemento determinante del consumo di ossigeno del muscolo cardiaco ed un aumento della frequenza cardiaca può diventare la causa scatenante fisiopatologica dell'ischemia miocardica. L'aumentata frequenza cardiaca a riposo è considerata un fattore di rischio nella malattia cardiovascolare. La scoperta e l'applicazione clinica di una nuova molecola che abbassa la FC ha dimostrato che questa è anche un importante obiettivo nel trattamento della malattia coronarica (CAD) e nello scompenso cardiaco (SC). Effettivamente, il decremento della frequenza cardiaca ottenuto con questo nuovo farmaco, un inibitore selettivo e specifico della corrente If, riduce la richiesta di ossigeno del miocardio, aumenta la perfusione diastolica e migliora l'apporto energetico al miocardio ischemico. L'lvabradina protegge il miocardio durante l'ischemia, migliora la funzione ventricolare sinistra nello SC, e riduce il rimodellamento miocardico conseguente all'infarto acuto. Migliora la prognosi sia nei pazienti con CAD, disfunzione ventricolare sinistra, e frequenza cardiaca >70 bpm, sia nei pazienti con SC e disfunzione del ventricolo sinistro. L'lvabradina è un farmaco sicuro, ben tollerato, e può essere usato in combinazione con gli altri farmaci prescritti nella malattia cardiovascolare.

Heart rate is a major determinant of myocardial oxygen demand and supply, and increased heart rate adversely affects the pathophysiology of myocardial ischemia. High resting heart rate is a risk factor in cardiovascular disease. The development of the heart rate-lowering agent ivabradine showed that heart rate was also an important treatment target, notably in coronary artery disease (CAD) and heart failure (HF). Indeed, heart rate reduction with ivabradine, a selective and specific If inhibitor, reduces myocardial oxygen demand, increases diastolic perfusion time, and improves energetics in ischemic myocardium. Ivabradine protects the myocardium during ischemia, improves left ventricular (LV) function in HF, and reduces remodeling following myocardial infarction. It improves prognosis in patients with CAD, LV dysfunction, and heart rate >70 bpm, as well as in patients with HF and LV dysfunction. Ivabradine is safe, well tolerated, and can be used in combination with the main drugs for cardiovascular disease.

(*It. J. Practice cardiol.* 3/2011) – <http://www.ancecardio.it>

Introduzione

Cardiovascular (CV) disease, including coronary artery disease (CAD) and heart failure (HF), is a leading cause of morbidity and mortality in the world today, despite substantial progress in prevention and treatment. Recently, the scientific community has highlighted the role of heart rate in CV disease. Large epidemio-

logical studies have established that elevated resting heart rate is a prognostic factor for CV events and mortality in healthy individuals [1,2] and in patients with hypertension [3], myocardial infarction (MI) [4], stable CAD [5,6], and HF [7,8]. Moreover, data from randomized controlled trials (involving β -blockers) suggest a direct relationship between the degree of resting heart rate reduction

Key words:
angina; coronary artery disease; heart failure; heart rate; heart rate-reducing agents; If inhibition; ivabradine; sinoatrial node

@ 2011 ANCE
Ricevuto il 31/05/2011
accettato il 18/07/2011

Corresponding author:

PROFESSOR ROBERTO FERRARI,
MD, PhD
DEPARTMENT OF CARDIOLOGY,
UNIVERSITY OF FERRARA
ARCISPEDALE S. ANNA,
CORSO GIOVECCA 203
44100 FERRARA, ITALY
TEL: +39 0532 242011 -
FAX: +39 0532 241885
E-MAIL: RFI@UNIFE.IT

and the prevention of mortality and other major events, in particular in post-MI patients [9] and HF patients [10,11].

Scientific interest in bradycardic agents led to the investigation of several substances for potential bradycardic effect, including alinidine, zatebradine (UL-FS49), cilobradine (DK-AH26), falipamil (AQ-A39), and ZD7288 [12-14], and paved the way for the development of ivabradine. At the time, existing therapies capable of reducing heart rate, ie, β -blockers and some calcium antagonists, had a number of other therapeutic effects, such as reduction of blood pressure (BP), as well as undesirable effects, which led to problems achieving target doses, treating patients with comorbidities, and minimizing drug interactions. In contrast, the novel aspects of ivabradine relate to its anatomic selectivity (cardiac sinus node cells) and functional specificity (I_f current). In addition, the development of an exclusive heart rate-reducing agent has helped elucidate the importance of heart rate in the pathophysiology and treatment of CV diseases.

In the sinus node, heart rate is determined by the spontaneous electrical activity of specialized "pacemaker" cells. Ion channels permeable to Na⁺ and K⁺ governing slow diastolic depolarization are responsible for the automatic rhythmic depolarization of these cells, which propels the cell membrane voltage from a hyperpolarized level towards a threshold level for the initiation of an action potential. This action potential, which is the trigger for myocardial contraction, propagates throughout the heart. The primary component of this slow diastolic depolarization slope is the I_f current ("f" for "funny," due to its unusual electrophysiological properties). The I_f current, which was discovered by Brown, DiFrancesco, and Noble in 1979 [15,16], sparked a hunt for drugs that selectively inhibit I_f current, and therefore only reduce heart rate. Ivabradine is the only drug that has been approved for clinical use.

Chemistry and pharmacodynamics

Ivabradine, 3-(3-(((7S)-3,4-dimethoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-yl)methyl) methyl amino)propyl)-1,3,4,5-tetrahydro-7,8-dimethoxy-2H-3-benzazepin-2-one hydrochloride is an optically pure synthetic compound and one of a series of benzocycloalkane derivatives developed by Servier over 20 years ago (Figure 1) [17]. Ivabradine consists of two ring systems, a benzazepinone ring and a benzocyclobutane ring, connected by an azapentane chain. The structure contains one asymmetric carbon atom, leading to two distinct spatial arrangements. Ivabradine, which is freely soluble in water, is the S-enantiomer.

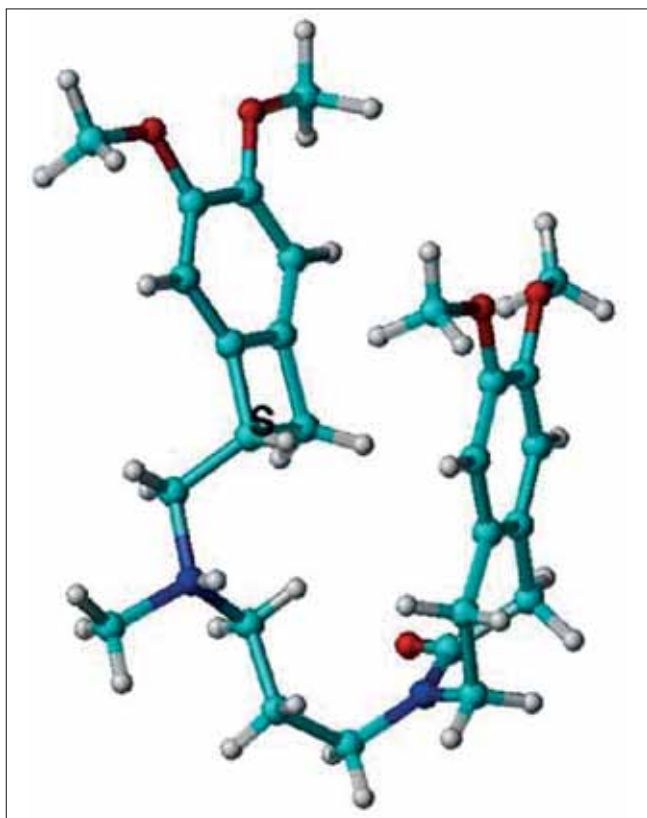


Figure 1: A 3-D image of the chemical structure of ivabradine hydrochloride obtained using x-ray crystallography.

Modified from reference [15]: Vilaine JP. The discovery of the selective I_f current inhibitor ivabradine. A new therapeutic approach to ischemic heart disease. *Pharmacol Res* 53, 424-434 (2006).

Mode of action

By entering and binding to a site inside the f channel pore, ivabradine specifically modulates the I_f current in pacemaker cells of the sinus node. This results in reduced ion (Na⁺ and K⁺) flow through the chan-

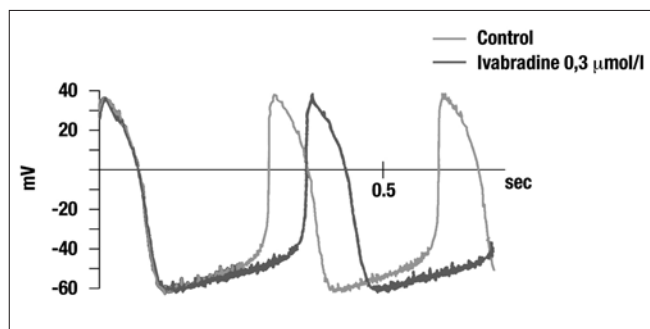


Figure 2: The effect of f-channel blocking by ivabradine. Ivabradine slows spontaneous activity by specifically reducing the rate of diastolic depolarization. The figure shows the effect of ivabradine 0.3 $\mu\text{mol/L}$ on the action potential of rabbit sinoatrial node versus control.

Reproduced from reference [17]: DiFrancesco D. Funny channels in the control of cardiac rhythm and mode of action of selective blockers. *Pharmacol Res* 53, 399-406 (2006).

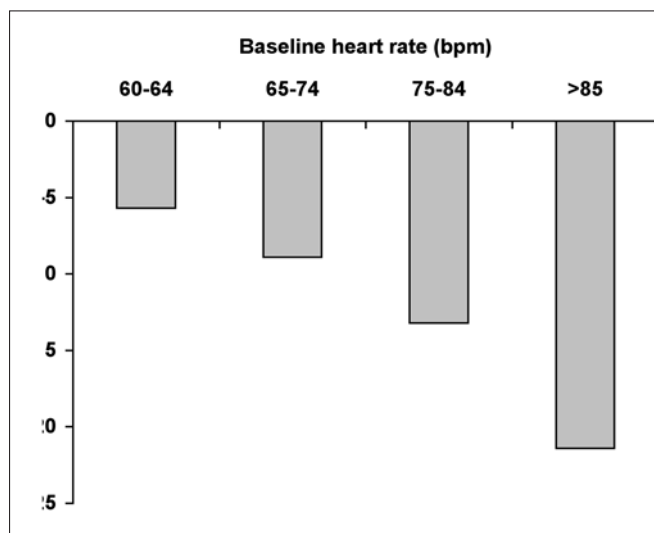


Figure 3: Change in heart rate with ivabradine 7.5 mg bid (n=940) by baseline heart rate category in a pooled analysis. Modified from reference [18]: Borer JS, Heuzey JY. Characterization of the heart rate-lowering action of ivabradine, a selective I_f current inhibitor. *Am J Ther.* 15, 461-473 (2008).

nel, which flattens the slope of the slow diastolic depolarization phase of the sinus node cell action potential, thus lowering heart rate (Figure 2) [18,19]. Heart rate reduction is the principal pharmacodynamic effect of ivabradine. The effects of ivabradine on the I_f channel are use-dependent, ie, greater heart rate reduction occurs when initial heart rate is high, and vice-versa. This is clinically useful, and the risk of bradycardia is low with ivabradine (Figure 3) [20].

Studies using high doses of ivabradine of up to 20 mg bid point towards a leveling off of heart rate reduction [20]. Ivabradine has no effect on other cardiac parameters, such as myocardial contractility and relaxation, atrioventricular conduction, ventricular repolarization, coronary artery vasodilatation during exercise, BP [21-24], because it does not modify other ion currents (I_K, I_{CaL}, and I_{CaT}) at therapeutic doses [18].

Preclinical findings with ivabradine

Along with heart rate lowering, experimental studies in dogs have shown that 1 mg/kg IV ivabradine lowers myocardial oxygen demand versus saline (6.7±0.6 vs 8.1±0.6 mL/min; P<0.05). Ivabradine also increases diastolic perfusion time versus saline (233±11 vs 123±4 ms) [25]. When diastolic time is plotted against the corresponding changes in heart rate at rest and at different levels of treadmill exercise, an inverse nonlinear curve is obtained (Figure 4) [26]. This effect is considered beneficial in ischemic

conditions as it improves diastolic coronary flow.

In the same animal model, ivabradine induced a dose-related reduction in heart rate at rest and during exercise. In sharp contrast with β-blockers, ivabradine has no negative inotropic effect and does not alter exercise-induced, accelerated left ventricular (LV) isovolumic relaxation. This allows a greater prolongation of diastolic time compared with atenolol, despite similar heart rate reduction [25].

There are several other differences between the effects of ivabradine and β-blockers, particularly during exercise. β-Blockers affect vasomotion in the coronary circulation by increasing or unmasking α-adrenergic vasoconstriction. Unmasked α-adrenergic coronary vasoconstriction is particularly evident in atherosclerotic coronary vessels and seen at the level of epicardial conduit coronary arteries, which is mediated by α₁-adrenoceptors. This vasoconstriction is even more prominent in the coronary microcirculation, which is mediated by α₂-adrenoceptors. There is good evidence for a significant involvement of α-adrenergic coronary vasoconstriction in the initiation and aggravation of experimental and clinical myocardial ischemia [27,28].

In chronically instrumented conscious dogs, β-blockade resulted in constriction of large and small coronary arteries during exercise due to a receptor switch, resulting in unopposed α-adrenergic vasoconstriction in the presence of β-adrenergic blockade (Figure 5) [22]. In contrast to β-blockade, ivabradine does not unmask α-adrenergic coronary vasoconstriction, but preserves the physiological endothelium-mediated vasodilation that is typically obser-

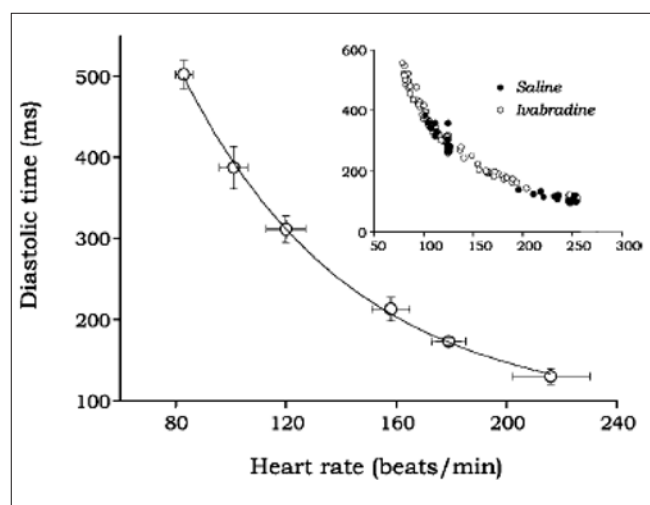


Figure 4: The curvilinear relationship between diastolic time and heart rate.

Reproduced from reference [24]: Colin P, Ghaleh B, Monnet X, Hittinger L, Berdeux A. Effect of graded heart rate reduction with ivabradine on myocardial oxygen consumption and diastolic time in exercising dogs. *J Pharmacol Exp Ther* 308, 236-240 (2004).

ved in large epicardial conduit vessels in response to enhanced shear stress and pulsatility when blood flow increases following metabolic vasodilation in the coronary microcirculation during exercise. Therefore, despite a similar effect on heart rate and in contrast to propranolol, ivabradine allows physiological noradrenaline-induced coronary dilatation to occur during exercise.

Thus, ivabradine offers the same advantages as β -blockade in terms of heart rate reduction, but does not impair isovolumetric ventricular relaxation. It also preserves coronary vasodilatation and allows better preservation of global LV function. In addition, ivabradine permits adequate increases in LV function and cardiac output during exercise [22]. All coronary and hemodynamic effects of ivabradine were eliminated by atrial pacing, which proves that these are exclusively caused by ivabradine's heart rate-reducing properties.

When tested in isolated and perfused rabbit hearts, ivabradine's reduction of heart rate confers marked anti-ischemic benefit. It preserves membrane integrity, significantly reduces cardiac energy consumption (thus preserving high energy stores), and enhances metabolic and mechanical recovery on reperfusion [29]. The decreased cardiac energy consumption may account for the anti-ischemic action of ivabradine. In fact, ivabradine maintains a better balance between cardiac metabolism and cardiac redox potential-two cellular pathways essential for the maintenance of myocyte integrity.

Exercise-induced regional myocardial ischemia was prevented by ivabradine (5 mg/kg po) in pigs [24], as demonstrated by limited ST-segment elevation and by enhanced regional myocardial contractility in the area perfused by the stenotic artery. Although ivabradine and propranolol were equipotent in reducing ST-segment shift (-80%) during exercise-induced myocardial ischemia, ivabradine was more effective than propranolol at preventing regional contractility dysfunction in the ischemic area, as assessed by systolic segment shortening. With ivabradine, the percentage of systolic segment shortening in the ischemic area of the myocardium no longer decreased from resting values and improved by 78% in comparison with control exercise before treatment, suggesting an antistunning effect. Ivabradine did not reduce LV contractility nor did it prolong atrioventricular conduction time. With propranolol, a significant decrease from resting values was still observed during exercise after treatment, and in comparison with control exercise before treatment, regional myocardial contractility improved by only 26%.

Pretreatment with ivabradine also reduces infarct size [30]. In anesthetized pigs subjected to 90 minutes of hypoperfusion and then 120 minutes of re-

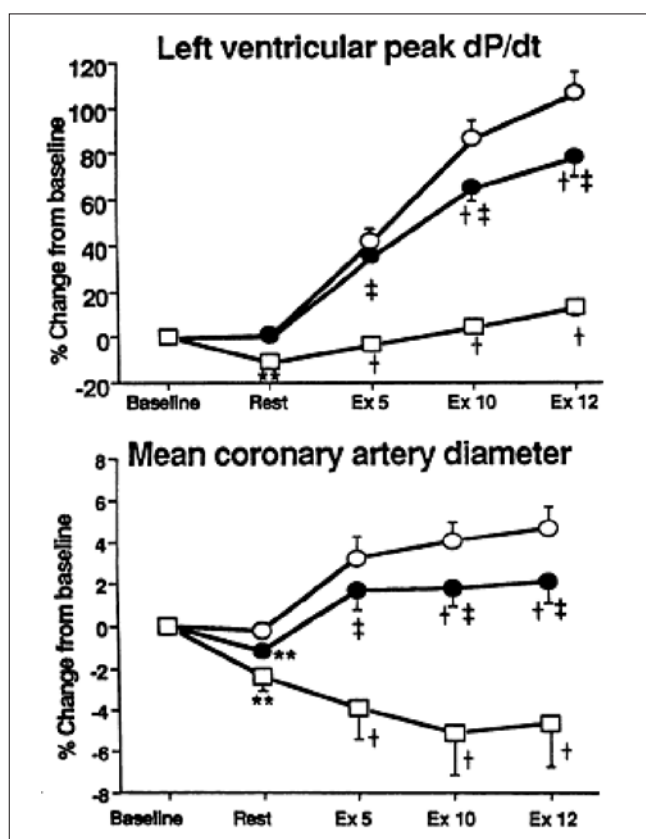


Figure 5: Percent change from baseline of left ventricular peak dP/dt and mean coronary artery diameter at rest and during exercise treadmill test at 5, 10, and 12 km/h after administration of saline (open circles), 0.5 mg/kg of ivabradine (full circles), and 1 mg/kg of propranolol (open squares) in conscious dogs.

Significantly different from baseline, ** $P < 0.01$; significantly different from saline, † $P < 0.01$; significantly different from propranolol, ‡ $P < 0.01$.

Abbreviations: dP/dt, first derivative of left ventricular pressure; Ex 5, exercise treadmill test (ETT) at 5 km/h; Ex 10, ETT at 10 km/h; Ex 12, ETT at 12 km/h.

Reproduced from reference [21]: Simon L, Ghaleh B, Puybasset L, Giudicelli JF, Berdeaux A. Coronary and hemodynamic effects of S 16257, a new bradycardic agent, in resting and exercising conscious dogs. *J Pharmacol Exp Ther* 275, 659-666 (1995).

perfusion, pretreatment reduced infarct size from $35\% \pm 4\%$ to $19\% \pm 4\%$ of area at risk (AAR). Ivabradine administered 15-20 minutes after the onset of ischemia also increased regional myocardial blood flow from 2.12 ± 0.31 to 3.55 ± 0.56 mL/beat/g and systolic wall thickening from $6.7\% \pm 1.0\%$ to $16.3\% \pm 3.0\%$; whilst infarct size was reduced from $12\% \pm 4\%$ to $2\% \pm 1\%$ of AAR. When administered 5 minutes before reperfusion, infarct size was still reduced from $36\% \pm 4\%$ to $21\% \pm 5\%$ of AAR with ivabradine. The beneficial effects of ivabradine on infarct size, when given either before or during ischemia, are attenuated, but not eliminated by atrial pacing, suggesting an effect on other important end points (re-

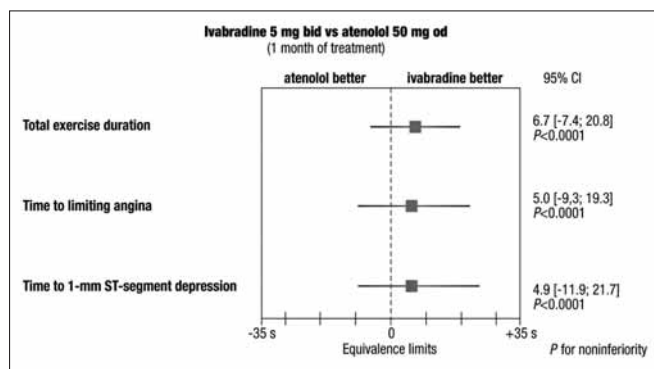


Figure 6: Comparison of the antianginal and anti-ischemic efficacy of ivabradine 5 mg bid vs atenolol 50 mg od.

After reference [35]: Tardif JC, Ford I, Tendera M, Bourassa MG, Fox K. Efficacy of ivabradine, a new selective I(f) inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J* 26, 2529-2536 (2005).

modeling, vascular function) that requires further investigation [31].

A growing body of evidence from experimental studies increasingly suggests the potential of exclusive heart rate reduction with ivabradine as an intervention to improve endothelial function and to attenuate the progression of atherosclerosis [32]. In a transgenic model of dyslipidemia and endothelial dysfunction, a 3-month treatment with ivabradine preserved endothelium-mediated vasodilation in the renal and cerebral arteries of mice expressing human apolipoprotein B (apoB-100) [33]. In the same animal model, metoprolol did not restore endothelial function to the same degree. This was possibly because of the inhibitory effects of metoprolol on β -adrenoceptor-mediated activation of endothelial nitric oxide synthase.

In another model of untreated apolipoprotein E-deficient mice fed a "western-type" high fat diet expressing severe hypercholesterolemia and atherosclerotic plaques, ivabradine markedly reduced vascular oxidative stress by reducing NADPH oxidase activity, superoxide production, lipid peroxidation, and MCP-1 expression. Ivabradine reduces atherosclerotic plaque size in the aortic root and ascending aorta by 40% and 70%, respectively ($P<0.05$) [34]. Recent experimental data suggest that ivabradine inhibits chemokine-induced migration of CD4-positive lymphocytes, which have a crucial role in early atherogenesis [35].

Elevated heart rate may be involved in the development of LV dysfunction or HF as observed after persistent tachycardia [36]. In this context, heart rate reduction may be beneficial in HF. In this experimental model of HF, treatment with ivabradine im-

proved LV volumes and led to a significantly higher ejection fraction 90 days after coronary artery ligation in rats. These improvements were complemented by enhanced cardiac energy metabolism and reduced brain natriuretic peptide (BNP) and lung effusions, suggesting that structural and electrophysiological remodeling was counteracted [37]. In a similar model, ivabradine caused sustained heart rate reduction and limited the extent of LV systolic dysfunction and remodeling over the 90-day treatment period in a rat model of chronic HF [38]. Ivabradine significantly reduced LV end-systolic diameter, resulting in preserved cardiac output as a result of increased stroke volume. Improved cardiac function was not only linked to heart rate reduction, but also to modifications in the extracellular matrix and/or function of myocytes as a consequence of long-term heart rate reduction. Ivabradine decreased LV collagen density and increased LV capillary density, without altering LV weight [38].

Pharmacokinetics and metabolism

The pharmacokinetics and metabolism of ivabradine have been studied in depth [101]. In healthy volunteers, ivabradine exhibits a linear pharmacokinetic profile with single oral doses ranging from 0.5 mg to 40 mg, and single IV bolus doses from 1 mg to 24 mg. Absorption is rapid after oral administration. Plasma peak occurs at about 1.5 hours, irrespective of dosage. Although the ingestion of food influences pharmacokinetics slightly, it is not clinically relevant. Ivabradine crosses the intestinal barrier passively. Absorption is almost complete, around 90%, and not limited by the efflux transporter Pgp, for which ivabradine has a low affinity. Oral bioavailability is close to 40%, irrespective of dose, following hepatic first-pass metabolism.

The average volume of distribution is estimated at about 1.4 L/kg in patients. Plasma protein binding is about 70%, regardless of plasma concentration. At steady state, the average plasma concentration is 10 ng/mL. Ivabradine is extensively metabolized (22 metabolites have been identified), and most of the metabolism takes place in the liver via cytochrome CYP3A4. Of all the metabolites, only the N-desmethylated metabolite has a high enough plasma concentration to have a pharmacological effect (exposure is about 40% of that of the parent compound); the metabolism of this active compound also occurs via CYP3A4. Renal clearance of ivabradine is 70 mL/min and total clearance, 400 mL/min. After oral administration, approximately 4% of the administered dose is found unchanged in urine. Metabolites of ivabradine are rapidly excreted in urine and feces in equal measure. No accumulation is observed at stea-

dy state, which is attained inside 24 hours. The main elimination half-life of ivabradine is about 2 hours, accounting for approximately 70% of the AUC.

With regard to drug interactions [101], ivabradine does not interact with other CYP3A4 substrates. It can be used alongside the main drugs used in the treatment of CV disease, such as aspirin and other antiplatelet drugs, statins, β -blockers, renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) inhibitors, as well as antidiabetics, sildenafil, proton pump inhibitors, and antidepressants. Because it is metabolized via cytochrome CYP3A4, ivabradine is contraindicated in combination with potent CYP3A4 inhibitors, such as macrolide antibiotics (clarithromycin, telithromycin), azole antifungals (ketoconazole, itraconazole), HIV protease inhibitors (nelfinavir, ritonavir), and nefazodone, since increased plasma exposure to ivabradine may occur. The effect of the potent CYP3A4 inhibitor ketoconazole has been shown to result in a 3- to 4-fold increase in ivabradine Cmax and 7- to 8-fold increase in its AUC. Ivabradine should be used with caution in association with moderate CYP3A4 inhibitors and is not recommended in association with verapamil and diltiazem, 2 moderate CYP3A4 inhibitors with a heart rate-reducing activity. The interaction between CYP3A4 inducers and ivabradine results in a diminution of plasma concentration area under the curve (AUC) without a disruption of electrocardiographic parameters. Since heart rate reduction can exacerbate QT interval prolongation, a pharmacodynamic interaction may occur when ivabradine is associated with medications that prolong QT interval, such as amiodarone.

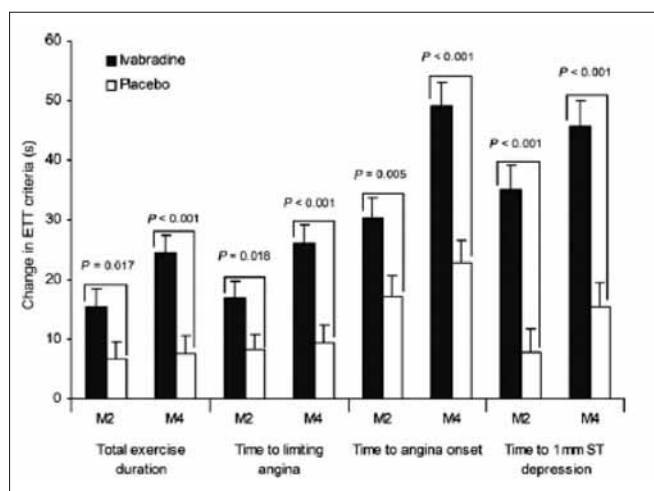


Figure 7: Changes in exercise tolerance test criteria between baseline and M2 visit and between baseline and end of study (M4) in the full analysis set.

Reproduced from reference [37]: Tardif JC, Ponikowski P, Kahan T. Efficacy of the If current inhibitor ivabradine in patients with chronic stable angina receiving beta-blocker therapy: a 4 month, randomized, placebo-controlled trial. *Eur Heart J* 30, 540-548 (2009).

Numerous interaction studies show that ivabradine does not inhibit or induce either CYP3A4 or other P450 isoenzymes to a significant degree due to its low affinity for CYP3A4. Although maximal heart rate reduction at peak exercise increases, QTc remains unchanged.

Clinical efficacy of ivabradine

Over 5000 patients with CAD and stable angina were involved in the clinical development program to assess the anti-ischemic and antianginal efficacy of ivabradine and its safety (Table I). Two major morbidity-mortality studies have also been conducted, BEAUTIFUL (morBidity-mortality EvAIUaTion of the If inhibitor ivabradine in patients with coronary disease and left ventricular dysfunction) in CAD patients [39] and SHIFT (Systolic Heart failure treatment with the If inhibitor ivabradine Trial) in HF patients [40] (Table I). BEAUTIFUL and SHIFT included more than 15 000 patients between the two of them. Another morbidity-mortality study, SIGNIFY (Study assessInG the morbidity-mortality beNefits of the If inhibitor ivabradine in patients with coronary artery disease), is currently ongoing.

Anti-ischemic and antianginal efficacy

The principal randomized, double-blind, parallel-group efficacy studies in patients with stable angina pectoris (Table I) include: one placebo-controlled dose-ranging study [41]; two active-controlled, double-blind, noninferiority studies versus the standard therapies atenolol and amlodipine [42,43]; one double-blind, placebo-controlled study in association with the β -blocker atenolol [44]; and a double-blind study comparing long-term treatment with two doses of ivabradine [45].

The primary outcome variable employed to assess drug efficacy was exercise tolerance during treadmill or bicycle ergometric testing. In keeping with the accepted principles for this type of testing, drug effect on exercise tolerance was calculated both at trough drug concentration (the end of the interdose interval) as well as at peak drug concentration (the time of maximal drug effect). Angina frequency and short-acting nitrate consumption, recorded in diaries, were also measured.

A double-blind, international multicenter dose-ranging trial randomized 360 patients to placebo or to ivabradine [41]. By the end of the double-blind dose-ranging phase, resting heart rate and maximal heart rate during exercise had significantly decreased in the treatment groups, compared with placebo. Time to 1-mm ST-segment depression (TST) during exercise tolerance testing (ETT) increa-

Design	Duration	Treatment /dose	Pts included	Principal efficacy measures	Main results
• Efficacy versus PLA [41]					
RCT vs PLA	3 mo	IVA 2.5, 5 or 10 mg bid or PLA	360 pts with proven stable CAD and chronic stable angina: 90 IVA 2.5 mg, 91 IVA 5 mg, 88 IVA 10 mg, 91 PLA	Primary: ETT criteria Secondary: Angina attacks and SAN consumption	<ul style="list-style-type: none"> Resting HR reduced by 4.5 bpm with IVA 2.5 mg, by 9.5 bpm with IVA 5 mg and by 14.2 bpm by IVA 10 mg bid ETT parameters were significantly improved at 2 weeks: TST increased by 44-46 s with IVA 7.5 and 10 mg bid vs 9 s with PLA (P=0.016). Number of angina attacks per week decreased by 3.2 and consumption of SAN decreased by 1.8 with IVA 10 mg bid
• INITIATIVE: efficacy versus atenolol [43]					
RCT non-inferiority versus ATN	4 mo	IVA 5 mg bid then 7.5 or 10 mg bid or ATN 50 mg od then ATN 100 mg od	939 pts with proven stable CAD and chronic stable angina 315 IVA 7.5 mg 317 IVA 10 mg 307 ATN	Primary: ETT criteria Secondary: Angina attacks/SAN consumption	<ul style="list-style-type: none"> Resting HR decreased by 14.3 bpm with IVA 7.5 and 10 mg bid, and 15.6 bpm with ATN Increased in TED at 4 mo: 86.8 and 91.7 s with IVA 7.5 and 10 mg bid; 78.8 s with ATN; P<0.001 for noninferiority Number of angina per week decreased by 2.2 and 2.3 with IVA 7.5 and 10 mg bid, and 2.7 with ATN. Consumption of SAN decreased by 1.6 and 1.4 with IVA 7.5 and 10 mg, and 1.2 with ATN
• Efficacy versus amlodipine [42]					
RCT non-inferiority versus AML	3 mo	IVA 7.5 or 10 mg bid or AML 10 mg od	1195 pts with proven stable CAD and chronic stable angina 400 IVA 7.5 mg 391 IVA 10 mg 404 AML	Primary: ETT criteria Secondary: Angina attacks and SAN consumption	<ul style="list-style-type: none"> Resting HR decreased by 11.2 and 13.1 bpm with IVA 7.5 and 10 mg bid; no change with AML TED increased at 3 mo: 27.6 and 21.7 s with IVA 7.5 and 10 mg bid; 31.2 s with AML P<0.001 for noninferiority Number of angina attacks per week and consumption of SAN decreased by two-thirds in all groups
• Long-term efficacy and safety [45]					
Randomized, double-blind, parallel-group study	1 year	IVA 5 mg bid or IVA 7.5 mg bid	386 pts with proven stable CAD and chronic stable angina 198 IVA 5 mg 188 IVA 7.5 mg	Angina attacks and SAN consumption	<ul style="list-style-type: none"> Resting HR decreased by 9.7 and 12.3 bpm with IVA 5 and 7.5 mg bid over 12 months Number of angina attacks per week decreased by 1.9 and 1.2 with IVA 5 and 7.5 mg bid after 12 months Consumption of SAN decreased by 1.2 and 0.7 with IVA 5 and 7.5 mg bid after 12 months
• ASSOCIATE: efficacy on top of atenolol [44]					
RCT superiority on top of ATN	4 mo	IVA 5 mg then 7.5 mg bid or PLA on top of ATN 50 mg od	889 pts with proven stable CAD and chronic stable angina receiving ATN 50 mg od with positive ETT 449 IVA 5-7.5 mg 440 PLA	ETT criteria	<ul style="list-style-type: none"> Resting HR was reduced by 6.9 bpm by IVA 5 mg bid vs 1.1 by PLA at 2 months and by 8.7 bpm by IVA 7.5 mg vs 1.4 with PLA at the end of 4 months. TED duration at 4 months increased by 24.3 s with IVA 7.5 mg bid compared with 7.7 s with PLA (P<0.001). IVA was also superior to PLA for all ETT criteria at 2 months. The number of angina attacks decreased significantly from baseline in both treatment groups.
• BEAUTIFUL: ivabradine and outcomes in pts with stable CAD and LVSD [39,49]					
RCT on morbidity-mortality	Median: 19 mo	IVA 5 mg with target of 7.5 mg bid or PLA in addition to appropriate CV medication	10 917 pts with proven stable CAD and LVSD (EF<40%), HR above 60 bpm in sinus rhythm 5479 IVA 5438 PLA	A composite of CV death, admission to hospital for acute MI, and admission to hospital for new-onset or worsening HF	<ul style="list-style-type: none"> IVA reduced HR by 6 bpm at 12 months, corrected for PLA. In a prespecified subgroup of pts with HR of 70 bpm or greater, IVA reduced admission to hospital for fatal and nonfatal MI by 36% (P=0.001) and coronary revascularization by 30% (P=0.016). In pts with stable angina (n=1507), there was a significant 24% reduction in the primary composite end point (P=0.048), and a 42% reduction in hospitalization for MI (P=0.022). Most (87%) pts were receiving β-blockers in addition to study drugs, and no safety concerns were identified
• SHIFT: ivabradine and outcomes in chronic heart failure [40]					
RCT on morbidity-mortality	Median follow-up: 22.9 mo	IVA 5 mg with target of 7.5 mg bid or PLA in addition to appropriate CV medication	6558 pts with chronic HF and LVSD (EF≤35%) and HR above 70 bpm in sinus rhythm 3268 IVA 3290 PLA	A composite of CV death and hospital for worsening HF	<ul style="list-style-type: none"> IVA reduced resting HR at 28 days by a mean 15.4 bpm compared with pretreatment (the net reduction of 10.9 bpm at 28 days and 8.1 bpm at the study end). IVA reduced CV deaths or hospital admissions for worsening HF by 18% (P<0.0001). This effect was consistent in the prespecified subgroups. IVA reduced hospital admissions for worsening HF by 26% (P<0.0001) Death due to HF was reduced by IVA by 26 % (P=0.014). There was significant improvement in NYHA class; in patient-reported global assessment; and in physician-reported assessment. Only 150 (5%) IVA pts had symptomatic bradycardia (vs 32 [1%] in the PLA group) (P<0.0001).

Table 1: Study design, efficacy criteria, and main efficacy results of the main randomized, double-blind, controlled studies of the efficacy and safety of ivabradine.

Abbreviations: ATN, atenolol; AML, amlodipine; CAD, coronary artery disease; CTA, computed tomography angiography; DHE, delayed hyperenhancement; EDV, end diastolic volume; EF, ejection fraction; ESV, end systolic volume; ETT, exercise tolerance test; HF, heart failure; HR, heart rate; od, once daily; IVA, ivabradine; LVSD, left ventricular systolic dysfunction; MRI, magnetic resonance imaging; PCI, percutaneous coronary intervention; PLA, placebo; pts, patients; RCT, randomized controlled trial; SAN, short-acting nitrates; STEMI, ST-segment-elevation myocardial infarction; TED, total exercise duration; TST, time to ST-segment depression. *Bicycle ergometer; [†]Treadmill

sed with ivabradine treatment in a dose-related fashion, and this increase was significant with ivabradine 5 mg bid ($P < 0.05$). Time to limiting angina (TLA) rose significantly with ivabradine, in comparison with placebo ($P < 0.05$). Ivabradine-mediated improvement in TST and TLA in the double-blind phase continued in the open-label phase. Furthermore, the number of angina attacks diminished from a mean of around 4 attacks per week at baseline to < 1 attack per week by the end of the open-label extension ($P < 0.001$). Ivabradine was found to be safe and well tolerated, and there was no record of a rebound effect after sudden termination of treatment at the end of the study.

The INITIATIVE (INternational TRIAl on the Treatment of angina with IVabradinE versus atenolol) trial [43] was conducted to compare the antianginal and anti-ischemic effect of ivabradine and the β -blocker atenolol. The primary objective of the trial was to verify that ivabradine was as effective as atenolol at improving exercise capacity. Nine hundred and thirty-nine patients with stable angina were randomized to receive ivabradine 5 mg bid for 4 weeks and then either 7.5 or 10 mg bid for 12 weeks or atenolol 50 mg od for 4 weeks and then 100 mg od for 12 weeks in a 4-month randomized, double-blind, multicenter trial. A treadmill exercise test was performed by patients at randomization (M0), after 4 weeks (M1), and after 16 weeks (M4). For all exercise parameters, noninferiority of ivabradine compared with atenolol 100 mg od was demonstrated.

Increases in total exercise duration (TED) at trough at M4 were 86.8 ± 129.0 and 91.7 ± 118.8 seconds with ivabradine 7.5 and 10 mg, respectively, and 78.8 ± 133.4 seconds with atenolol 100 mg, while the mean differences (and standard error) compared with atenolol 100 mg were 10.3 (9.4) and 15.7 (9.5) seconds in favor of ivabradine 7.5 and 10 mg ($P < 0.001$ for noninferiority) [43]. Noninferiority was also demonstrated for TST, TLA, and time to onset of angina pain (TAO) for both ivabradine groups compared with atenolol.

At M1, ivabradine 5 mg bid was confirmed to be noninferior vs atenolol 50 mg od (Figure 6) [43]. TED at M1 improved by 64.2 ± 104.0 seconds with ivabradine 5 mg bid and by 60.0 ± 114.4 seconds with atenolol 50 mg ($P < 0.001$ for noninferiority). This was also the case at M4, where at peak drug activity, the noninferiority of TED in both ivabradine groups vs atenolol and of all secondary criteria except TST was shown. The increase in TST by 1.5 minutes indicates that the improvement in total exercise capacity is associated with a relevant anti-ischemic effect.

Heart rate and rate-pressure product (RPP, a measure of the oxygen requirements of the heart) were reduced at end of treatment, at rest, and peak exer-

cise in all study groups, compared with baseline. The reduction in heart rate at peak exercise was larger with atenolol (14.0 bpm) than with ivabradine (8.6-10.3 bpm), illustrating a similar or greater improvement in exercise capacity with ivabradine versus atenolol for a comparatively smaller reduction in RPP and heart rate.

Exercise test parameter improvement was linked with marked decreases in the number of angina attacks and the consumption of short-acting nitrate. This study shows that ivabradine is as effective as atenolol, a well-established β -blocker used for the treatment of effort angina.

Furthermore, in the pooled analysis of five studies in patients with stable angina, the antianginal efficacy of ivabradine appears to be consistent across a range of subpopulations, including patients with asthma/chronic obstructive pulmonary disease (COPD), diabetes, and peripheral vascular disease, irrespective of the severity of angina and the presence of comorbidity [46].

Ivabradine was also shown to be as effective as the reference calcium channel blocker amlodipine [42]. Noninferiority of ivabradine vs amlodipine 10 mg od was assessed in a 3-month randomized clinical trial involving 1195 stable angina patients. After 3 months, the improvement in TED was 27.6 seconds in the ivabradine 7.5 mg bid group and 31.2 seconds in the amlodipine 10 mg od group at trough of drug activity. Noninferiority of ivabradine compared to amlodipine 10 mg od was demonstrated ($P < 0.001$) within the set equivalence limits. Improvements in TLA and TAO of 0.5 minutes and 1 minute, respectively, were similar in all groups. With regard to anti-ischemic action, TST significantly increased by 0.7 minutes in all groups. Likewise, all groups reported a two-thirds decrease in the mean number of angina attacks/week and in mean short-acting nitrate consumption/week by the end of the study, compared with baseline. The improvement in ETT parameters seen with ivabradine was accompanied by a significant decrease in heart rate and, as a result, by a significant decrease in RPP, particularly at peak exercise.

The objective of ASSOCIATE (evaluation of the Antianginal efficacy and Safety of the aSsociation Of the If Current Inhibitor ivAbradine with a beTa-blockER) [44], an international, multicenter, randomized placebo controlled trial, was to assess the anti-ischemic and antianginal efficacy of ivabradine in association with β -blockers (atenolol 50 mg od). ASSOCIATE enrolled 889 patients with documented CAD and a positive ETT in spite of background treatment with β -blockers. They were randomized to receive either ivabradine or placebo given in combination with atenolol 50 mg od. Ivabradine was initiated at 5 mg bid for 2 months and then uptitrated to 7.5 mg bid, as

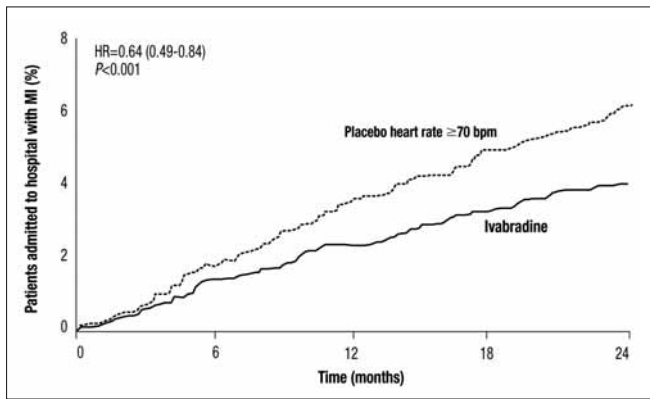


Figure 8: Effect of ivabradine on the risk of myocardial infarction in patients with baseline heart rate above 70 bpm in the BEAUTIFUL trial.

Abbreviations: BEAUTIFUL, morBidity-mortality EvAIUaTion of the If inhibitor ivabradine in patients with coronary disease and left ventricular dysfunction; MI, myocardial infarction.

Modified from reference [31]: Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Ferrari R. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 372, 807-816 (2008).

long as heart rate was greater than 50 bpm, for an additional 2 months. The primary end point was change in TED from baseline (M0) to end of treatment (M4), evaluated via a treadmill ETT using the standard Bruce protocol. ETTs were performed at trough of drug activity (12 hours after last ingestion of ivabradine and 24 hours after atenolol). Ivabradine given on top of atenolol significantly reduced heart rate by 9 bpm at rest and by 11.3 bpm at peak exercise. The primary end point as well other ETT parameters significantly improved ($P < 0.001$) in the ivabradine group compared with placebo. Improvements in all ETT criteria were seen in the ivabradine group at 2 months with ivabradine 5 mg bid, but were greater with up-titration to 7.5 mg bid (Figure 7).

These results address the important question of efficacy of combination therapy in stable angina. Despite the wide use of combination therapy in clinical practice to achieve adequate control of angina, clinical trials evaluating combination therapy have yielded inconsistent results. Most studies have been small and many have not shown significant benefits of combinations as opposed to single-drug therapy [47,48]. Thanks to the size of the trial, the compliance with regulatory recommendations, and the consistency of significant improvements across all ETT criteria and time points, the ASSOCIATE study [44] represents perhaps the strongest demonstration of the benefit of a combination of antianginal drugs. These results suggest that the combination of ivabradine with β -blockers may be a useful combination therapy for angina patients.

BEAUTIFUL: morbidity and mortality in stable CAD with LV systolic dysfunction

BEAUTIFUL, a large international multicenter trial [39], included patients with documented CAD, LV dysfunction (defined as an ejection fraction $< 40\%$), and who were in sinus rhythm with a resting baseline heart rate ≥ 60 bpm. More than 10 000 patients were randomized in a double-blind manner to receive either ivabradine 5-7.5 mg bid or matching placebo. If resting heart rate > 60 bpm at the 2-week follow-up visit, ivabradine was up-titrated. The average daily dose of ivabradine was 6.18 mg bid with a median follow-up of 19 months, and it was given on top of optimal treatment for CAD (87% of patients were taking β -blockers, 90% renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) inhibitors, 94% antithrombotics, and 74% statins). The primary end point (CV death, hospitalization for MI, and hospitalization for new-onset or worsening HF) was analyzed both in the total population as well as in a prespecified subgroup of patients with a baseline heart rate ≥ 70 bpm. Secondary end points included coronary events, such as MI and revascularization. Although ivabradine's effect on the primary composite end point in the total population was neutral, it caused a significant decrease in all coronary end points in a subgroup of patients with a baseline heart rate of ≥ 70 bpm: ivabradine significantly reduced admission to hospital for MI (RRR, 36%; $P = 0.001$) (Figure 8) [39], admission to hospital for MI or unstable angina (RRR, 22%; $P = 0.023$), as well as coronary revascularization (RRR, 30%; $P = 0.016$).

A non-prespecified post hoc analysis of BEAUTIFUL [49,50] considered patients whose limiting symptom at baseline was angina, particularly with regard to coronary end points. These patients represent 13.8% ($n = 1507$) of the total BEAUTIFUL population, almost half of whom had a heart rate ≥ 70 bpm. The primary end point (CV mortality or hospitalization for fatal and nonfatal MI or HF) was reduced in the total population by 24% ($P = 0.05$) (Figure 9) [49], with an even greater reduction in patients with baseline heart rates ≥ 70 bpm (-31%, $P = 0.06$).

SHIFT: morbidity and mortality in heart failure

SHIFT [40] was designed to assess the effect of heart rate reduction with ivabradine, in addition to guideline-based treatment, on CV outcomes, symptoms, and quality of life in patients with chronic HF and systolic dysfunction. Enrollment criteria included resting heart rate ≥ 70 bpm at sinus rhythm, stable symptomatic chronic HF of 4 or more weeks' duration, previous admission to hospital for worsening HF within the previous 12 months, and LV ejection fraction $\leq 35\%$. Both ischemic causes (in 68% of pa-

tients) and nonischemic causes of HF were included (with the exception of congenital heart disease or severe primary valvular disease). The 6558 patients randomized to receive either ivabradine (5-7.5 mg bid, median follow-up 22.9 months) or placebo were receiving optimal standard treatment (89% on β -blockers, 91% on RAAS inhibitors, 84% on diuretics, 61% on antialdosterone agents, and 22% on cardiac glycosides).

More than half of patients were receiving at least 50% of the target dose of β -blocker, with 26% at target dose. The investigators cited hypotension (44%) and fatigue (32%) as the main reasons for not reaching target dose. After 28 days, ivabradine reduced heart rate by 15.4 bpm (10.9 bpm placebo-corrected). The primary composite end point (CV death or hospital admission for worsening HF) was significantly reduced by 18% ($P < 0.0001$), largely due to significant reductions in death (RRR, 26%; $P = 0.014$) and hospitalization for HF (RRR, 26%; $P < 0.0001$) (Figure 10) [40]. Results were consistent across subgroups. On the strength of the absolute risk reduction of the primary end point, ivabradine has an NNT (number needed to treat) of 26; in other words, 26 patients would need to be treated for 1 year to prevent one CV death or HF-related hospital admission. CV death and all-cause death nominally diminished by 9% and 10%, respectively (nonsignificant). Quality of life assessments by both patients and their physicians, as well as New York Heart Association (NYHA) classification, significantly improved with ivabradine.

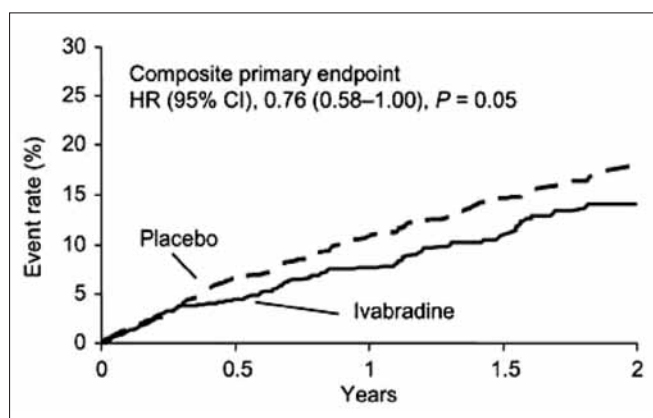


Figure 9: Effect of ivabradine on the primary composite end point of the BEAUTIFUL trial (cardiovascular death, myocardial infarction, or heart failure requiring admission to hospital) in patients with limiting angina at baseline.

Abbreviation: BEAUTIFUL, morBidity-mortality EvAlUaTion of the If inhibitor ivabradine in patients with coronary disease and left ventricular dysfunction.

Reproduced from reference [38]: Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Robertson M, Ferrari R. Relationship between ivabradine treatment and cardiovascular outcomes in patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction with limiting angina: a subgroup analysis of the randomized, controlled BEAUTIFUL trial. *Eur Heart J* 30, 2337-2345 (2009).

REDUCTION: an observational study

In order to assess the antianginal and anti-ischemic efficacy and the tolerance profile of ivabradine in an everyday setting, REDUCTION (Reduction of ischemic Events by reDUCTION of heart rate In the treatment Of stable aNgina with ivabradine), a prospective, open-label multicenter study, followed 4954 stable angina patients with ivabradine in routine practice [51]. Some 1503 general practitioners and cardiologists in private practice monitored the patients. For inclusion, patients had to be in sinus rhythm and to require symptomatic stable angina treatment. Treatment was initiated with ivabradine 5 mg bid and increased to 7.5 mg bid after 2 to 4 weeks. The study established ivabradine's antianginal and anti-ischemic efficacy and its good tolerance profile in a real-life setting. Consumption of short-acting nitrate declined from 3.3 to 0.6 U/wk ($P < 0.0001$), while efficacy and tolerance were graded as "excellent/very good" by doctors in 97% and 98%, respectively. Results were consistent in octogenarians [52] as well as in patients already taking β -blockers [53].

Safety and tolerability

All through its clinical development program, ivabradine's safety profile has been proven to be good [101]. Ivabradine has been confirmed to be safe in a range of different patients, including those with stable angina, CAD, and HF with and without LV dysfunction, as well as in patients with various comorbidities, such as asthma, peripheral artery disease, and diabetes. Just as importantly, this safety extends to its association with the main CV drugs.

The highly specific and selective mode of action of ivabradine on the f channel and If current and use-dependence of its mode of action account for its good CV tolerability. In INITIATIVE, bradycardia was reported in 2.2% of patients treated with ivabradine 7.5 mg bid compared with 4.3% in patients treated with atenolol 100 mg od (bradycardia led to treatment withdrawal in 1.3% of the ivabradine 7.5 mg bid group and 2.0% of the atenolol group, while bradycardia was considered serious in 0.3% of both groups). In SHIFT, even though the patients were fragile (52% were NYHA class III-IV and mean LV ejection fraction was 29%) and most (89%) were taking β -blockers (56% were receiving at least half target dose), bradycardia-related treatment withdrawal only affected 1%. As with SHIFT, a combination of ivabradine with β -blockade was safe in the BEAUTIFUL trial. Bradycardia was the reason for discontinuation in 149 (6%) patients in the ivabradine group and 21 (1%) controls. Only 34 patients who withdrew from treatment for bradycardia in the ivabradine group

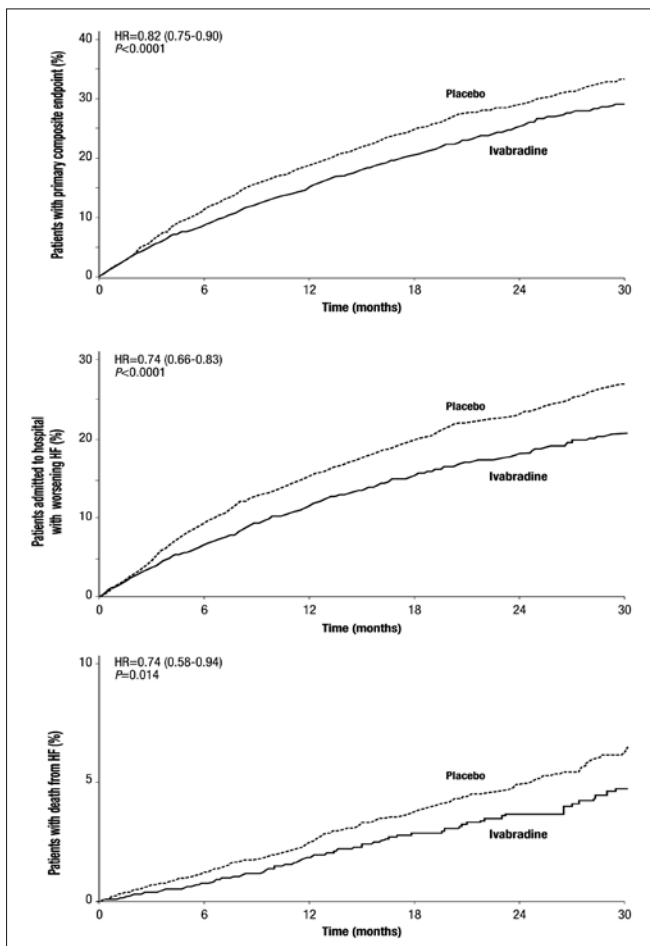


Figure 10: Kaplan-Meier time-to-event plots from the SHIFT study in patients with HF, showing the effect of HR reduction with ivabradine on: primary composite end point of cardiovascular death or hospital admission for worsening HF (top); hospitalization for HF (middle); and death from HF (bottom).

Abbreviations: HF, heart failure; HR, heart rate; SHIFT, Systolic Heart failure treatment with the If inhibitor ivabradine Trial.

Modified from reference [32]: Swedberg K, Komajda M, Bohm M et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 376, 875-885 (2010).

were symptomatic. Visual symptoms led to treatment withdrawal in 0.3% of patients, and these symptoms disappeared after treatment discontinuation. A clear plateau dose-response and the direct rate-related dynamics of the heart rate-lowering effect may account for this small percentage. In clinical terms, this means that even in patients with an initially low heart rate, the risk of excessive bradycardia is limited.

Visual symptoms, which are rare, are linked with ivabradine's mode of action and its inhibition of I_h current in retinal HCN channels, which share common characteristics with the cardiac pacemaker current I_f . In the latest trials, visual symptoms with ivabradine were reported in 2%-3% of patients [39,44]. Symptoms, the most commonly reported being phosphenes, were generally mild and well tolerated.

These cleared spontaneously during or after treatment, which meant that less than 1% of patients withdrew from treatment. Extensive testing has shown that ivabradine is not associated with any alteration to ocular structures or permanent visual disturbances.

With regard to the main electrophysiological parameters, these are unaffected by ivabradine [54]. With ivabradine, preservation of refractory period of the atrium, atrioventricular conduction time, and repolarization duration were observed, and no changes to PR interval or QRS complex duration were noted. The QTc interval values of all the patients in the clinical development program were collected and assessed using several methods of evaluation, including a population-corrected formula (QTcP). Absence of changes in the QTcP interval during the follow-up period provides strong evidence that ivabradine has no significant direct effects on the duration of ventricular repolarization. The safety of ivabradine concerning all ECG parameters has been elucidated by the Holter substudy of BEAUTIFUL [55]. Of further note, abrupt discontinuation does not result in rebound phenomena with ivabradine [41].

Expert Commentary

At present, ivabradine is indicated for the management of stable angina pectoris. It prevents or limits anginal symptoms and myocardial ischemia; in head to head comparisons, its effectiveness versus exercise-induced ischemia is comparable to that of atenolol. ASSOCIATE [44] shows that ivabradine further reduces heart rate and improves exercise capacity, while being well tolerated when added to chronic treatment with β -blockers. Despite the established importance of heart rate reduction as a strategy in the management of angina patients, heart rate is not controlled in many patients, including those who take β -blockers. β -Blocker dosage is conventionally adjusted to reduce heart rate at rest to 55 to 60 bpm in the treatment of stable angina. However, this target heart rate is often not reached in real practice, possibly due to side effects such as fatigue, depression, bronchospasm, or erectile dysfunction. In the European Heart Survey [56] of patients with stable angina attending cardiology services throughout Europe, mean resting heart rate was 73 bpm, and more than half of the patients (52.3%) had a heart rate >70 bpm. Approximately 40% of patients receiving β -blockers had a heart rate >70 bpm. This highlights not only the inadequate attention being paid to heart rate, but also the resulting missed therapeutic opportunity. The results of the ASSOCIATE study [44] clearly showed that ivabradine can be added to β -blockers in stable angina patients with insufficient heart rate reduction or for

whom high doses of β -blockers cannot be used because of known side effects, with a significant improvement in clinical efficacy.

In a prespecified subset analysis of BEAUTIFUL, ivabradine reduced coronary events in patients receiving background medical therapy with a baseline heart rate >70 bpm. In 1500 BEAUTIFUL angina patients, not only did ivabradine provide significant benefit in the primary outcome as well as in secondary outcomes, but this benefit was also evident throughout the whole heart-rate spectrum. This suggests the potential benefits of ivabradine in preventing coronary events and its role as an important agent in the management of patients with CAD. Recent SHIFT results showing substantial reductions in CV death or HF hospitalization as well as in HF deaths in patients with chronic HF have significantly extended the range of clinical benefits of ivabradine. Existing evidence increasingly backs the use of ivabradine in the management of CAD patients to prevent angina and decrease the number of ischemic outcome events, as well as to improve outcomes in patients with HF, whatever its cause.

Five-year view

The assessment of the consequences of heart rate reduction and the review of ivabradine in other clinical situations continue. Since ivabradine has been shown to reduce coronary events in CAD patients with LV dysfunction and elevated heart rate in BEAUTIFUL, SIGNIFY will appraise the benefits of ivabradine in the prevention of coronary events and in the prognosis of CAD patients with a heart rate ≥ 70 bpm without LV dysfunction or signs of HF.

An IV form of ivabradine is being developed with possible applications in cardiac imaging and acute MI. In fact, a randomized double-blind study has examined the effects of 10-15 mg ivabradine administered as an IV bolus before coronary CT angiography (CTA) on the reduction of heart rate in 370 patients with heart rate ≥ 70 bpm with known or suspected CAD. The results show that IV ivabradine provides rapid, safe, and sustained heart rate lowering, which increases the percentage of patients in whom coronary CTA can be performed [57].

VIVIFY (eValuation of the IntraVenous If inhibitor ivabradine after ST-segment-elevation myocardial infarction), a phase 2 randomized, placebo-controlled, blinded trial, is the first clinical study of IV ivabradine in the setting of acute coronary syndrome (ACS). The main objective of VIVIFY is to determine the feasibility, safety, and potential of IV ivabradine in ACS. The trial aims to determine the effects of IV ivabradine on heart rate, LV dimensions and function, and infarct size in patients receiving primary percutaneous

coronary intervention (PCI) for ST-segment-elevation myocardial infarction (STEMI). The results show that IV ivabradine produces rapid and sustained heart rate lowering. Its use is associated with trends towards lower levels of biochemical marker release, lower LV volumes at echocardiography, and a smaller area of delayed hyperenhancement (DHE) on MRI. It was well tolerated and safe. These results suggest the potential value of IV ivabradine in acute coronary patients [58].

Key issues

- Ivabradine is the first selective and specific inhibitor of the If current (the cardiac pacemaker current) providing heart rate reduction without compromising myocardial contractility, the cardiac conduction system, or coronary vascular resistance.
- Preclinical studies in relevant animal models have shown that ivabradine protects the myocardium during ischemia, improves LV function in congestive HF, and reduces remodeling subsequent to myocardial infarction.
- In monotherapy, ivabradine has superior antianginal and anti-ischemic efficacy activity to placebo and is non-inferior to atenolol and amlodipine.
- Given on top of atenolol in patients with chronic stable angina pectoris, ivabradine produces dose-dependent improvements in all ETT criteria with no untoward effects on safety or tolerability.
- Data from the BEAUTIFUL and SHIFT trials suggest that ivabradine improves the prognosis of patients with CAD and LV dysfunction with HR ≥ 70 bpm or limiting angina as well as of patients with chronic HF with systolic dysfunction.
- Ivabradine has a good safety profile, is well tolerated, and can be used in combination with the main drugs used in the treatment of CV disease.

Conflict of interest statement

The authors have received honoraria, research grants, or both from Servier.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Jouven X, Empana JP, Buyck JF et al. Resting heart rate and its changes over years as a risk factor for mortality in the general population: the Paris Prospective Study I. *Eur Heart J* 27, 333 (2007).

- 2) Mensink GB, Hoffmeister H. The relationship between resting heart rate and all-cause, cardiovascular and cancer mortality. *Eur. Heart J* 18, 1404-1410 (1997).
- 3) Gillman MW, Kannel WB, Belanger A, D'Agostino RB. Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension: the Framingham Study. *Am Heart J* 125, 1148-1154 (1993).
- 4) Hjalmarson A, Gilpin EA, Kjekshus J et al. Influence of heart rate on mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 65, 547-553 (1990).
- 5) Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Robertson M, Ferrari R. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 372, 817-821 (2008).
- 6) Kolloch R, Legler UF, Champion A et al. Impact of resting heart rate on outcomes in hypertensive patients with coronary artery disease: findings from the International Verapamil-SR/trandolapril Study (INVEST). *Eur Heart J* 29, 1327-1334 (2008).
- 7) Bohm M, Swedberg K, Komajda M et al. Heart rate as a risk factor in chronic heart failure (SHIFT) : the association between heart rate and outcomes in a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 376, 886-894 (2010).
- 8) Lechat P, Hulot JS, Escolano S et al. Heart rate and cardiac rhythm relationships with bisoprolol benefit in chronic heart failure in CIBIS II Trial. *Circulation* 103, 1428-1433 (2001).
- 9) Cucherat M. Quantitative relationship between resting heart rate reduction and magnitude of clinical benefits in post-myocardial infarction: a meta-regression of randomized clinical trials. *Eur Heart J* 28, 3012-3019 (2007).
- 10) Flannery G, Gehrig-Mills R, Billah B, Krum H. Analysis of randomized controlled trials on the effect of magnitude of heart rate reduction on clinical outcomes in patients with systolic chronic heart failure receiving beta-blockers. *Am J Cardiol* 101, 865-869 (2008).
- 11) McAlister FA, Wiebe N, Ezekowitz JA, Leung AA, Armstrong PW. Meta-analysis: beta-blocker dose, heart rate reduction, and death in patients with heart failure. *Ann Intern Med* 150, 784-794 (2009).
- 12) Guth BD, Heusch G, Seitelberger R, Ross J, Jr. Elimination of exercise-induced regional myocardial dysfunction by a bradycardiac agent in dogs with chronic coronary stenosis. *Circulation* 75, 661-669 (1987).
- 13) Heusch G. Heart rate in the pathophysiology of coronary blood flow and myocardial ischaemia: benefit from selective bradycardic agents. *Br J Pharmacol* 153, 1589-1601 (2008).
- 14) Schulz R, Rose J, Skyschally A, Heusch G. Bradycardic agent UL-FS 49 attenuates ischemic regional myocardial dysfunction and reduces infarct size in swine: comparison with the β -blocker atenolol. *J Cardiovasc Pharmacol* 25, 216-228 (1995).
- 15) Brown HF, DiFrancesco D, Noble SJ. How does adrenaline accelerate the heart? *Nature* 280, 235-236 (1979).
- 16) DiFrancesco D. Pacemaker mechanisms in cardiac tissue. *Annu. Rev. Physiol* 55, 455-472 (1993).
- 17) Vilaine JP. The discovery of the selective I(f) current inhibitor ivabradine. A new therapeutic approach to ischemic heart disease. *Pharmacol Res* 53, 424-434 (2006).
- 18) Bois P, Bescond J, Renaudon B, Lenfant J. Mode of action of bradycardic agent, S 16257, on ionic currents of rabbit sinoatrial node cells. *Br J Pharmacol* 118, 1051-1057 (1996).
- 19) DiFrancesco D. Funny channels in the control of cardiac rhythm and mode of action of selective blockers. *Pharmacol Res* 53, 399-406 (2006).
- 20) Borer JS, Heuzey JY. Characterization of the heart rate-lowering action of ivabradine, a selective I(f) current inhibitor. *Am. J Ther.* 15, 461-473 (2008).
- 21) Camm AJ, Lau CP. Electrophysiological effects of a single intravenous administration of ivabradine (S 16257) in adult patients with normal baseline electrophysiology. *Drugs R D* 4, 83-89 (2003).
- 22) Simon L, Ghaleh B, Puybasset L, Giudicelli JF, Berdeaux A. Coronary and hemodynamic effects of S 16257, a new bradycardic agent, in resting and exercising conscious dogs. *J Pharmacol Exp Ther* 275, 659-666 (1995).
- 23) Thollon C, Cambarrat C, Vian J, Prost JF, Peglion JL, Vilaine JP. Electrophysiological effects of S 16257, a novel sino-atrial node modulator, on rabbit and guinea-pig cardiac preparations: comparison with UL-FS 49. *Br J Pharmacol* 112, 37-42 (1994).
- 24) Vilaine JP, Bidouard JP, Lesage L, Reure H, Peglion JL. Anti-ischemic effects of ivabradine, a selective heart rate-reducing agent, in exercise-induced myocardial ischemia in pigs. *J Cardiovasc Pharmacol* 42, 688-696 (2003).
- 25) Colin P, Ghaleh B, Monnet X et al. Contributions of heart rate and contractility to myocardial oxygen balance during exercise. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 284, H676-H682 (2003).
- 26) Colin P, Ghaleh B, Monnet X, Hittinger L, Berdeaux A. Effect of graded heart rate reduction with ivabradine on myocardial oxygen consumption and diastolic time in exercising dogs. *J Pharmacol Exp Ther* 308, 236-240 (2004).
- 27) Heusch G. Alpha-adrenergic mechanisms in myocardial ischemia. *Circulation* 81, 1-13 (1990).
- 28) Heusch G, Baumgart D, Camici P et al. Alpha-adrenergic coronary vasoconstriction and myocardial ischemia in humans. *Circulation* 101, 689-694 (2000).
- 29) Ceconi C, Cargnoni A, Francolini G, Parinello G, Ferrari R. Heart rate reduction with ivabradine improves energy metabolism and mechanical function of isolated ischaemic rabbit heart. *Cardiovasc Res* 84, 72-82 (2009).
- 30) Heusch G, Skyschally A, Gres P, Van Caster P, Schilawa D, Schulz R. Improvement of regional myocardial blood flow and function and reduction of infarct size with ivabradine: protection beyond heart rate reduction. *Eur Heart J* 29, 2265-2275 (2008).
- 31) Heusch G. Pleiotropic action(s) of the bradycardic agent ivabradine: cardiovascular protection beyond heart rate reduction. *Br J Pharmacol* 155, 970-971 (2008).
- 32) Custodis F, Schirmer SH, Baumhake M, Heusch G, Bohm M, Laufs U. Vascular pathophysiology in response to increased heart rate. *J Am Coll. Cardiol* 56, 1973-1983 (2010).
- 33) Drouin A, Gendron ME, Thorin E, Gillis MA, Mahlberg-Gaudin F, Tardif JC. Chronic heart rate reduction by ivabradine prevents endothelial dysfunction in dyslipidaemic mice. *Br J Pharmacol* 154, 749-757 (2008).
- 34) Custodis F, Baumhake M, Schlimmer N et al. Heart rate reduction by ivabradine reduces oxidative stress, improves endothelial function, and prevents atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 117, 2377-2387 (2008).
- 35) Walcher T, Bernhardt P, Vasic D et al. Ivabradine reduces chemokine-induced CD4-positive lymphocyte migration. *Mediators Inflamm.* 2010, 751313 (2010).

- 36) Heusch G. Heart rate and heart failure. Not a simple relationship. *Circ J* 75, 229-236 (2011).
- 37) Ceconi C, Comini L, Suffredini S et al. Heart rate reduction with ivabradine prevents the global phenotype of left ventricular remodeling. *Am. J Physiol Heart Circ. Physiol* 300, H366-H373 (2010).
- 38) Mulder P, Barbier S, Chagraoui A et al. Long-term heart rate reduction induced by the selective I(f) current inhibitor ivabradine improves left ventricular function and intrinsic myocardial structure in congestive heart failure. *Circulation* 109, 1674-1679 (2004).
- 39) Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Ferrari R. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 372, 807-816 (2008).
- 40) Swedberg K, Komajda M, Bohm M et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 376, 875-885 (2010).
- 41) Borer JS, Fox K, Jaillon P, Lerebours G. Antianginal and antiischemic effects of ivabradine, an I(f) inhibitor, in stable angina: a randomized, double-blind, multicentered, placebo-controlled trial. *Circulation* 107, 817-823 (2003).
- 42) Ruzyllo W, Tendera M, Ford I, Fox KM. Antianginal efficacy and safety of ivabradine compared with amlodipine in patients with stable effort angina pectoris: a 3-month randomised, double-blind, multicentre, noninferiority trial. *Drugs* 67, 393-405 (2007).
- 43) Tardif JC, Ford I, Tendera M, Bourassa MG, Fox K. Efficacy of ivabradine, a new selective I(f) inhibitor, compared

COMMENTO

“E' molto più facile scrivere su una malattia che su una terapia. La prima è nelle mani della natura ed un fedele osservatore che sappia giudicare con obiettività non potrà non avvicinarsi alla realtà. La seconda sarà sempre soggetta al capriccio, all'inesattezza ed agli errori degli uomini”.

Da un collaboratore di William Withering - 1778

Abbiamo avuto non poche difficoltà ad effettuare il Commento per questo lavoro di Roberto Ferrari e Claudio Ceconi in quanto parecchi dei nostri ediors hanno rifiutato il compito loro assegnato.

In effetti l'argomento è complesso ed è delicato ad una novità terapeutica di grande interesse ma di non facile interpretazione.

Si parte da un dato clinico che è quello della frequenza cardiaca. Ciò ci rinvia indietro, sia nella storia della medicina che della cardiologia clinica ma anche nella storia dell'arte.

La riduzione del numero dei battiti del polso fu notata da William Withering, nel 1775 quando la paziente gravemente scompensata, alla quale aveva somministrato della digitale (An account of the foxglove and some of its medical uses) stiede molto meglio ed ebbe quale sintomo dominante la marcata riduzione della frequenza del polso.

Da quel momento la misura dei battiti del polso del malato ha avuto ed ha tutt'oggi significato clinico dominante.

Il secondo riferimento, quello artistico, è collegato al celebre di quadro di Jan Sten che nel 1658 immortalò la visita del medico ad una giovane malata. In questo caso l'esame del polso e l'atteggiamento della ragazza sembrano esprimere la condizione di malessere della stessa sottolineando l'importanza di questo segno clinico.

Altro riferimento ci viene dal quadro dipinto da Luke Fildes, pittore inglese, che ebbe proprio da questo dipinto grande fama. L'autore aveva da poco perso per malattia un bimbo di pochi anni e pensò di immortalare questa condizione ricordando il momento terribile in cui il suo medico, dopo aver tastato il polso al bambino, gli si sedette accanto, pensieroso; quasi che dall'esame del polso avesse percepito la gravità della situazione e come la sopravvivenza del malato fosse legata all'andamento del battito cardiaco.

Oggi sappiamo che la frequenza cardiaca è elemento determinante del consumo di ossigeno e può divenire causa scatenante dell'ischemia miocardica.

L'ivabradina, la nuova molecola, è capace di ridurre la frequenza del polso; ridurre la richiesta di ossigeno e condizionare tutta una serie di fattori in grado di proteggere e rendere più efficiente la capacità contrattile del muscolo cardiaco.

Il lavoro è svolto in modo encomiabile ed anche se l'argomento relativo alla inibizione selettiva e specifica dei canali if non è per molti di noi pane quotidiano, quanto scritto ci aiuta a comprendere le funzioni che ci avvicinano a nuovi modelli terapeutici che potranno aprire uno scenario futuro di grande attesa, quasi un modo di trasferire alla funzione metabolica e fisiologica alcune capacità da noi legate fino ad oggi, più alla riduzione del sintomo che al miglioramento della funzione dell'organo.

Ci auguriamo che i nostri lettori, anche se con un certo sforzo, dovuto al testo in inglese, possano meditare su questo scritto e riportare alla loro esperienza quotidiana i consigli di Ferrari e Ceconi.

- with atenolol in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J* 26, 2529-2536 (2005).
- 44) Tardif JC, Ponikowski P, Kahan T. Efficacy of the If current inhibitor ivabradine in patients with chronic stable angina receiving beta-blocker therapy: a 4 month, randomized, placebo-controlled trial. *Eur Heart J* 30, 540-548 (2009).
 - 45) Lopez-Bescos L, Filipova S, Martos R. Long-term safety and efficacy of ivabradine in patients with chronic stable angina. *Cardiology* 108, 387-396 (2007).
 - 46) Tendera M, Borer J, Tardif J. Efficacy of I(f) inhibition with ivabradine in different subpopulations with stable angina pectoris. *Cardiology* 114, 116-125 (2009).
 - 47) Fox KM, Mulcahy D, Findlay I, Ford I, Dargie HJ. The Total Ischaemic Burden European Trial (TIBET). Effects of atenolol, nifedipine SR and their combination on the exercise test and the total ischaemic burden in 608 patients with stable angina. The TIBET Study Group. *Eur Heart J* 17, 96-103 (1996).
 - 48) Klein WW, Jackson G, Tavazzi L. Efficacy of monotherapy compared with combined antianginal drugs in the treatment of chronic stable angina pectoris: a meta-analysis. *Coron Artery Dis* 13, 427-436 (2002).
 - 49) Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Robertson M, Ferrari R. Relationship between ivabradine treatment and cardiovascular outcomes in patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction with limiting angina: a subgroup analysis of the randomized, controlled BEAUTIFUL trial. *Eur Heart J* 30, 2337-2345 (2009).
 - 50) Heusch G. A BEAUTIFUL lesson--ivabradine protects from ischaemia, but not from heart failure: through heart rate reduction or more? *Eur Heart J* 30, 2300-2301 (2009).
 - 51) Koster R, Kaehler J, Meinertz T. Treatment of stable angina pectoris by ivabradine in every day practice: the REDUCTION study. *Am Heart J* 158, e51-e57 (2009).
 - 52) Koester R, Kaehler J, Meinertz T. Ivabradine for the treatment of stable angina pectoris in octogenarians. *Clin Res Cardiol* , (2010).
 - 53) Koester R, Kaehler J, Ebelt H, Soeffker G, Werdan K, Meinertz T. Ivabradine in combination with beta-blocker therapy for the treatment of stable angina pectoris in every day clinical practice. *Clin Res Cardiol* 99, 665-672 (2010).
 - 54) Savelieva I, Camm AJ. I(f) inhibition with ivabradine : Electrophysiological effects and safety. *Drug Saf* 31, 95-107 (2008).
 - 55) Tendera M, Talajic M, Robertson M et al. Safety of Ivabradine in Patients with Coronary Artery Disease and Left Ventricular Systolic Dysfunction (from the BEAUTIFUL Holter Substudy). *Am J Cardiol* 107, 805-811 (2011).
 - 56) Daly C, Clemens F, Lopez-Sendon J et al. Inadequate control of heart rate in patients with stable angina: results from the European Heart Survey. *Postgrad Med J* , In press (2010).
 - 57) Bax J, Achenbach S, Cademartiri F, Garot J, Tendera M, Zamorano J. A randomized double blind trial on the efficacy and safety of a single intravenous bolus of ivabradine versus placebo for heart rate control during coronary CT angiography. Abstract 950. *Eur Heart J* 31 (suppl), 151 (2010).
 - 58) Steg PG, Lopez-Sendon JL. A pilot randomized trial of intravenous ivabradine vs placebo on top of usual care following percutaneous coronary intervention for ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circulation* 122, A14196 (2010).
 - 101) Summary of Product Characteristics. Procortalan. European Medicines Agency. <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/procortalan/procortalan.htm> (2005).

Ipertensione arteriosa resistente: nuovi approcci terapeutici

Resistant hypertension: novel therapeutic strategies

**Pasquale Predotti^o, Michele Guglielmi[^], Alessandra Grieco*, Angelo Russo*,
Francesco Silvestri^o, Francesco Giallauria***

^o Dipartimento "Cuore" - S.C. di Cardiologia - Centro Ipertensione Arteriosa - Azienda Ospedaliera Universitaria. "Scuola Medica Salernitana"

[^] Reparto di Cardiologia - Casa di Cura Tortorella - Salerno

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

L'ipertensione resistente viene definita come una pressione arteriosa che rimane al di sopra dei target diagnostici, nonostante l'uso contemporaneo di tre classi diverse di antipertensivi. L'eziologia dell'ipertensione resistente è spesso multifattoriale. Il successo del trattamento richiede l'identificazione e la modifica dei fattori che compongono lo stile di vita e che contribuiscono alla resistenza al trattamento, come l'obesità, l'apporto di sale nella dieta, l'inattività fisica, la mancanza di aderenza al trattamento e l'uso di più farmaci efficaci. Viene discusso un caso clinico di ipertensione arteriosa resistente alla luce di nuove strategie terapeutiche.

Resistant hypertension is defined as blood pressure that remains above goal in spite of the concurrent use of 3 antihypertensive agents of different classes. Resistant hypertension etiology is considered multifactorial. Successful treatment requires both identification and modification of factors determining drug resistance such as obesity, high salt intake, sedentary habits, poor adherence to therapy and the utilization of more appropriate drugs. We discussed a case of resistant hypertension in the light of new therapeutic strategies.

(It. J. Practice cardiol. 3/2011) – <http://www.ancecardio.it>

Key words:
resistant hypertension;
resistant hypertension
therapy;
renal sympathetic
nerve activity;
renal denervation;
autonomic nervous
system;
baroreflex activation

@ 2011 ANCE
Ricevuto il 30/05/2011
accettato il 27/07/2011

Corresponding author:

FRANCESCO GIALLAURIA
VIA S. PANSINI 5,
80131 NAPOLI
TEL. +390817462639;
EMAIL: GIALLAURIA@LIBERO.IT

L'ipertensione resistente è un problema clinico comune, ma non è nota la sua esatta prevalenza. Gli studi clinici suggeriscono che non è un problema raro, perché coinvolge dal 20% al 30% della popolazione arruolata in studi clinici (1). L'American Heart Association (AHA) definisce l'ipertensione resistente come una pressione arteriosa che rimane al di sopra dei target diagnostici, nonostante l'uso contemporaneo di tre classi diverse di antipertensivi (1). Idealmente, uno dei tre farmaci dovrebbe essere un diuretico e tutti e tre gli antiipertensivi devono essere prescritti alla dose ottimale. Sebbene il cut-off del numero di farmaci utilizzati sia arbitrario, l'ipertensione resistente è così definita per identificare i pazienti che sono ad alto rischio di avere cause reversibili di ipertensione da quei pa-

zienti che, a causa di elevati livelli persistenti di pressione, possono beneficiare di speciali considerazioni diagnostiche e terapeutiche. Secondo questa definizione, l'ipertensione resistente include pazienti la cui pressione è controllata con l'uso di più di tre farmaci. Quindi, i pazienti la cui pressione arteriosa è controllata, ma richiedono quattro o più farmaci per ottenere tale risultato, dovrebbero essere considerati resistenti al trattamento.

La valutazione del paziente iperteso viene eseguita come da Linee Guida (2). Lo studio basale comprende un'anamnesi ed un esame obiettivo mirato all'identificazione di ingrandimento cardiaco, soffi addominali, polsi periferici, e le variazioni del fundus; gli esami di laboratorio, che includono creatininemia, glicemia, kalemia

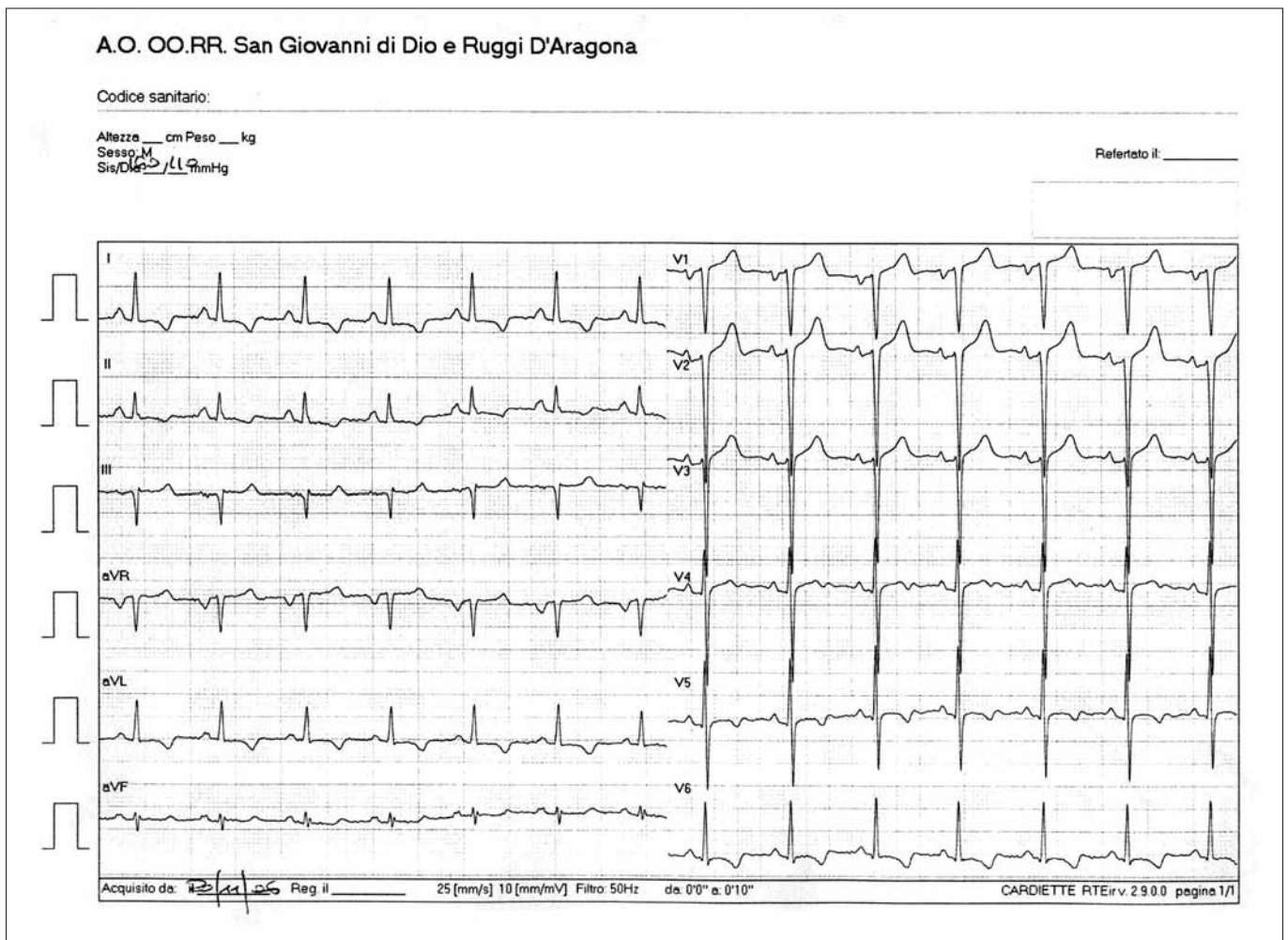


Figura 1: Elettrocardiogramma

(K⁺), acido urico, profilo lipidico ed analisi delle urine (microalbuminuria); ed elettrocardiografia.

Nei pazienti con resistenza o difficoltà nel trattamento dell'ipertensione viene raccomandata la misurazione ripetuta della pressione arteriosa a casa o ambulatoriale, l'ecocardiografia e gli esami specifici per l'ipertensione secondaria.

CASO CLINICO

Viene proposto il caso di un uomo di 54 anni senza familiarità per alcuna patologia. Nella raccolta anamnestica il paziente riferisce che da circa 6 anni sono stati riscontrati occasionalmente elevati valori pressori, massimo 230/140 mmHg. Presenta un precedente anamnestico di attacco ischemico transitorio (TIA) nel 2007.

All'esame obiettivo non vengono rilevati elementi patologici, il paziente è asintomatico per angor e/o dispnea e la pressione arteriosa, in terapia, risulta essere di 175/110 mmHg.

Il paziente porta in visione esami di laboratorio eseguiti tre mesi prima dalla suddetta visita: Azotemia 35mg/dl, Creatinemia 1.05 mg/dl, Clearance della Creatinina (Cockcroft-Gault) 85ml/min, Na⁺ 142 mEq/l, K⁺ 5.06 mEq/l, Uricemia 5.1 mg/dl, Glicemia 90 mg/dl, Colesterolo totale 169 mg/dl, Trigliceridi 83 mg, Fibrinogenemia 324 mg/dl, Eritrociti 5310 x 10³ mm (3). Mostra inoltre esami eseguiti due anni prima e ripetuti alla prima visita: Aldosterone in clinostatismo 160 pg/dl (v.n. 29-169) ed ortostatismo 171 pg/dl (v.n. 38-313), Renina in clinostatismo 7.5 pg/dl (v.n. 2-21) ed ortostatismo 27.4 pg/dl (v.n. 5-33), proteinuria di Bence-Jones assente.

L'elettrocardiogramma evidenzia un ritmo sinusale a 60 battiti al minuto (bpm), ingrandimento atriale sinistro e l'ipertrofia del ventricolo sinistro con anomalie del tratto ST-T (Figura 1). L'Holter pressorio documenta uno stato ipertensivo circadiano e costante (Figura 2).

L'ecocardiogramma evidenzia un setto intraventricolare (SIV) di 22mm, la parete posteriore di 14mm, l'indice di massa ventricolare sinistra (LVMi) >

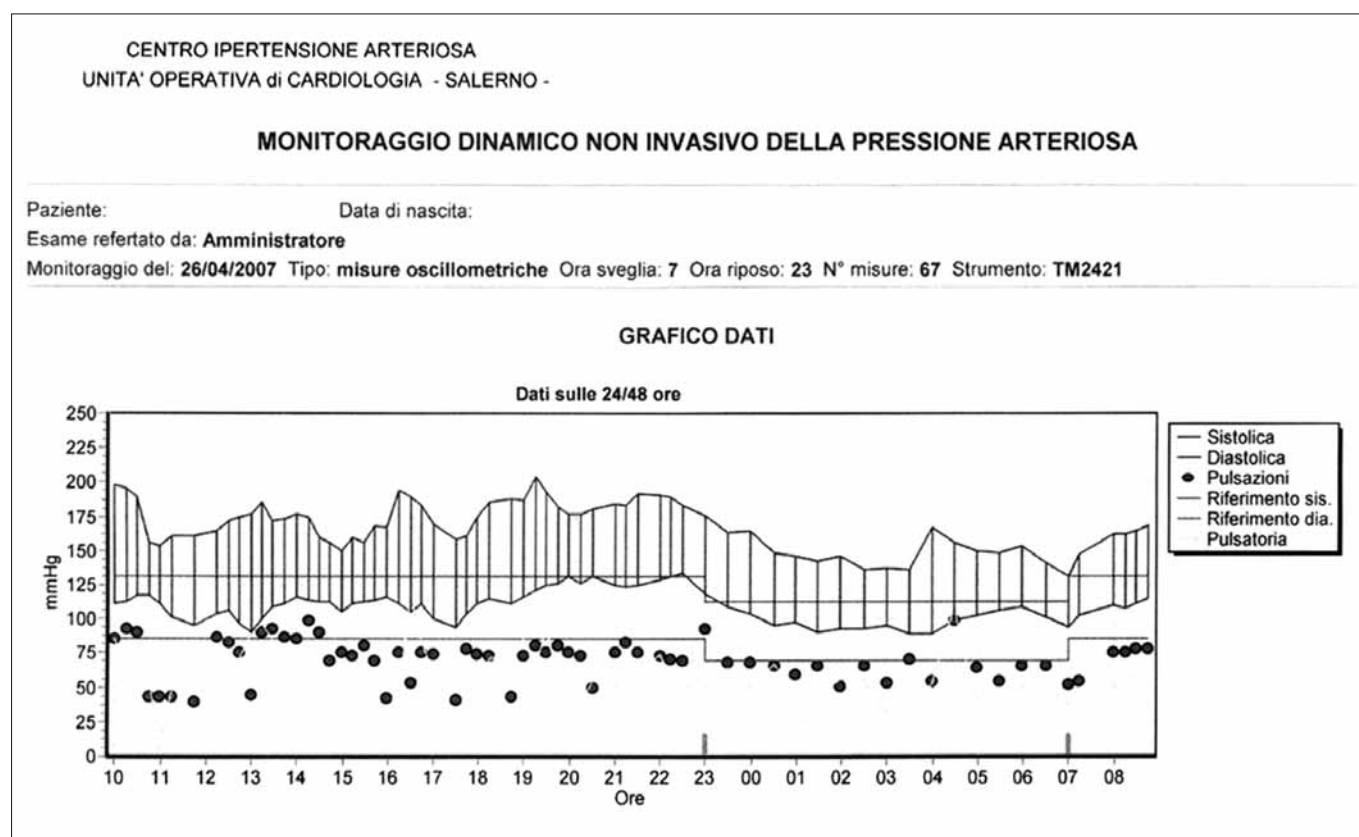


Figura 2: Monitoraggio pressorio delle 24 ore rilevato con metodica Holter

125g/m²; ed un ingrandimento dell'atrio sinistro (46mm). Le valvole sono morfologicamente normali e la radice aortica appena dilatata. Gli indici doppler sono indicativi di disfunzione diastolica. Assenza di gradiente intraventricolare.

Poichè la diagnosi di ipertensione resistente richiede la constatazione di una pressione arteriosa elevata nonostante l'uso di dosi adeguate di almeno tre farmaci, devono essere valutate costantemente l'aderenza del paziente alla terapia, l'adeguatezza della dose e la presenza di sostanze interferenti o esogene. I pazienti devono essere informati circa l'uso di farmaci o altre sostanze che possono elevare la pressione arteriosa o antagonizzare gli effetti dei farmaci antiipertensivi. Queste sostanze sono farmaci simpaticomimetici, integratori a base di erbe, steroidi anabolizzanti, anoressizzanti, ed eritropoietina, anche se tutti questi farmaci rappresentano meno del 2% dei casi di ipertensione resistente. Importante è anche la valutazione dello stile di vita e della dieta. L'uso eccessivo di alcool (più di tre o quattro drink al giorno) e un'elevata assunzione di sodio (in genere definito da un'escrezione urinaria di sodio di più di 150 mmol/giorno) può contribuire alla ipertensione resistente ai farmaci. Inoltre deve essere considerata la

possibilità che ci sia una condizione di base che provochi l'ipertensione: l'ipertensione secondaria è spesso ingestibile fino a quando la causa di fondo non è trattata. Le cause secondarie che più frequentemente possono sottendere un'ipertensione resistente sono rappresentate da: patologie renali (patologie del parenchima renale e malattia delle arterie renali), patologie endocrine (iperaldosteronismo, feocromocitoma, sindrome di Cushing, ipertiroidismo ed ipotiroidismo), sindrome da apnea notturna e coartazione dell'aorta. In generale, la differenziazione tra tali disturbi dipende dagli esami specifici per queste patologie (2). Dopo le indagini specifiche, le ipotesi diagnostiche sono ridotte a tre cause: ipertensione resistente, ipertensione reno-parenchimale o ipertensione reno-vascolare.

L'insufficienza cronica del parenchima renale dipende sia da una nefropatia diabetica che da una nefrosclerosi ipertensiva. La malattia renovascolare aterosclerotica, che è particolarmente diffusa tra i fumatori anziani, può essere suggerita dalla presenza di un soffio addominale, o da ipopotassiemia, o da un recente aumento della gravità dell'ipertensione.

Viene eseguita una scintigrafia renale dalla quale ri-

sulta che nella fase angiografica vi sia la comparsa regolare del rene di sinistra ed una scarsa visualizzazione del rene di destra. Nella fase perfusionale risulta che il rene di destra sia in sede ectopica con polo inferiore adiacente al polo inferiore del rene sinistro che appare in sede propria e di forma normale. La distribuzione del tracciante è normale a sinistra e marcatamente ridotta a destra. La fase dinamica è caratterizzata da un transito rallentato a destra. Nel radio-netrogramma la curva attività-tempo a destra mostra una marcata riduzione del grado di pendenza del secondo segmento (fase filtrativa); a sinistra si presenta regolare. La filtrazione glomerulare (GRF) è di 55ml/min, di cui 13 ml/min a destra e 42 ml/min a sinistra. L'arteriografia renale mostra "rene a ferro di cavallo" in assenza di stenosi emodinamicamente significative delle arterie renali (Figura 3).



Figura 3: Arteriografia renale: rene a ferro di cavallo in assenza di stenosi emodinamicamente significative delle arterie renali

Viene quindi posta diagnosi di ipertensione arteriosa resistente. Al paziente viene prescritta la seguente terapia: dieta iposodica, un β - Bloccante (Atenololo 100mg, un quarto ore 8 ed un quarto ore 18), un calcioantagonista (Nifepidina 20mg, una compressa ogni otto ore), un diuretico dell'ansa (Furosemide 25mg, una compressa ogni otto ore), un diuretico risparmiatore di potassio (Spirolattone 50mg, una compressa ore 16), un inibitore della renina (Aliskiren 300mg, una compressa alle ore 10), un'antiaggregante (Acido Acetilsalicilico 100mg, 1 compressa a pranzo), un farmaco ipotensivo con potente effetto vasodilatatore (Minoxidil, una compressa alle ore 16).

DISCUSSIONE

L'ipertensione resistente viene definita come una pressione arteriosa che rimane al di sopra dei target diagnostici nonostante l'uso contemporaneo di almeno tre diverse classi di antipertensivi. Idealmente, uno dei tre farmaci dovrebbe essere un diuretico e tutti e tre gli antiipertensivi devono essere prescritti alla dose ottimale (1). Il paziente con ipertensione resistente necessita di una valutazione diversa rispetto ai pazienti con un'ipertensione controllata. In entrambe la tipologia dei pazienti ipertesi è importante sia la raccolta anamnestica che l'esame obiettivo, volti all'identificazione di un ingrossamento cardiaco, dei soffi addominali e periferici, e dei cambiamenti del fondo oculare. L'elettrocardiogramma, l'analisi delle urine per la ricerca di microalbuminuria, e le analisi biochimiche, che comprendono la creatinemia, la glicemia, la kaliemia, l'acido urico e la lipidemia sono fondamentali nel completare il quadro clinico di questi pazienti. La differenza tra le due forme di ipertensione nel quadro diagnostico viene rappresentata da un maggior monitoraggio pressorio, sia ambulatoriale che domiciliare, dall'ecocardiografia e dalla prescrizione di test diagnostici che possono dirigere la diagnosi verso una ipertensione secondaria (2,3). L'eziologia dell'ipertensione resistente è spesso multifattoriale. Il successo del trattamento richiede l'identificazione e la modifica dei fattori che compongono lo stile di vita e che contribuiscono alla resistenza al trattamento, come l'obesità, l'apporto di sale nella dieta, l'inattività fisica, la mancanza di aderenza al trattamento e l'uso di più farmaci efficaci (4).

La causa più frequente di ipertensione resistente è rappresentata dalla prescrizione di dosi di diuretici insufficienti. Le interazioni tra più farmaci possono ridurre l'effetto degli antiipertensivi perché possono agire sull'assorbimento, sul metabolismo o sulla loro escrezione.

Esiste una forte relazione tra disturbi d'ansia, attacchi di panico ed ipertensione resistente. Il consumo eccessivo di alcolici si relaziona anch'esso all'ipertensione resistente, per l'effetto dell'etanolo sui farmaci antiipertensivi. Il tabagismo eleva sia la pressione arteriosa che la frequenza cardiaca, e anche se non è una delle cause di ipertensione resistente, riduce l'effetto degli antiipertensivi (5).

Una volta che questi fattori sono stati esclusi, dovrebbe essere considerata una valutazione delle cause secondarie, potenzialmente trattabili, di ipertensione resistente (4). La prevalenza dell'ipertensione secondaria è più grande nei pazienti con ipertensione resistente rispetto alla popolazione generale ipertesa. Le più comuni cause secondarie di ipertensione resistente sono l'iperaldosteronismo, l'insufficienza renale cronica, la stenosi dell'arteria renale e l'apnea ostruttiva del sonno (OSA) (5), il feocromocitoma, la

sindrome di Cushing, l'ipertiroidismo ed l'ipotiroidismo (2).

La prevalenza di ipertensione secondaria aumenta con l'età, dovuta principalmente ad aumenti dell'insufficienza renale cronica, dell'OSA e della stenosi dell'arteria renale.

L'iperaldosteronismo rappresenta la causa più comune di ipertensione secondaria e frequentemente contribuisce alla resistenza al trattamento (6).

I test di laboratorio dei pazienti con ipertensione resistente dovrebbero includere creatinemia, elettroliti, glucosio, acido urico, lipidi, ormone stimolante la tiroide (TSH), analisi delle urine con valutazione per la microalbuminuria, la concentrazione plasmatica di aldosterone (PAC) e della renina plasmatica (PRA) per lo screening primario di Iperaldosteronismo. Il rapporto PAC/PRA (ARR) >20 (con l'aldosterone misurato in ng/dL e PRA in ng/mL/h) è indicativa di iperaldoosteronismo, ma è necessaria un'ulteriore valutazione per confermare la diagnosi a causa della suo scarso valore prognostico positivo. L'ARR <20 esclude la diagnosi di Iperaldosteronismo per il suo elevato valore predittivo negativo. La raccolta delle urine delle 24 ore conferma la diagnosi di iperaldoosteronismo e fornisce anche informazioni utili sull'assunzione di sodio con la dieta e la clearance della creatinina. L'imaging surrenale è conseguente alla conferma biochimica di un eccesso ormonale (7).

La malattia renale cronica è comune nei pazienti con l'ipertensione resistente ai farmaci. La patologia renale cronica può essere causa primaria dell'ipertensione arteriosa, ma anche secondaria attraverso l'aumento della ritenzione di sodio e liquidi (8).

La stenosi dell'arteria renale (RAS) è forse la causa più comune di ipertensione resistente. La stenosi dell'arteria renale può essere causata sia da displasia fibromuscolare, ma anche conseguenza della patologia aterosclerotica (prevalentemente negli anziani). La RAS aterosclerotica si verifica più comunemente in pazienti anziani con una storia di malattia cardiovascolare diffusa aterosclerotica, con una riduzione della funzione renale, con un passato da fumatore e con ipercolesterolemia. Altre caratteristiche di questa condizione sono l'insufficienza renale non spiegata nell'ambito di una semplice analisi delle urine, l'insorgenza improvvisa di ipertensione

in un individuo con meno di 30 anni di età o di un'esacerbazione acuta di un'ipertensione precedentemente controllata in un paziente con età superiore a 55 anni e ricorrenti episodi di edema polmonare. Un'altro indizio è dato dall'insufficienza renale acuta (IRA), definita da una diminuzione > %30 della funzione renale escretoria in risposta ai CEI o ARB (sartani); anche se ciò si verifica più comunemente in pazienti con un alto grado di malattia bilaterale, esiste la possibilità di una stenosi in un rene dominante o in uno solo, e comunque l'IRA indotta da sartani

non è specifica per RAS. La malattia aterosclerotica dei piccoli vasi pre-glomerulari o nel restringimento delle arteriole afferenti a causa dell'ipertensione o dell'uso cronico di agenti vasocostrittori come la ciclosporina può causare l'IRA bloccando il sistema renina-angiotensina.

Lo screening diagnostico per la stenosi dell'arteria renale è inizialmente praticato con l'ecodoppler dell'arteriosa renale, infine con angio risonanza magnetica (angio-RMN), con una sensibilità e specificità superiore al 90%. Altra metodica diagnostica è rappresentata dalla TC spirale, che è meno invasiva dell'angiografia standard, ma pone il paziente con insufficienza renale a rischio di nefropatia da mezzo di contrasto. La malattia renale cronica o la riduzione della funzione escretoria renale possono essere una causa di ipertensione resistente, soprattutto a causa della riduzione della filtrazione di sodio e conseguente espansione del volume extracellulare (9).

Poiché l'ipertensione resistente ha quasi sempre un'eziologia multifattoriale, il suo trattamento deve essere diretto a modificare lo stile di vita; identificazione e sospensione, se possibile, di farmaci o droghe (es. cocaina) che possono contribuire alla ipertensione incontrollata, diagnosticare e trattare le cause secondarie di ipertensione, l'uso di più farmaci efficaci e di un regime di controllo della pressione arteriosa (7).

La terapia standard per l'ipertensione resistente è caratterizzata in primo luogo dalla riduzione dell'introito di sodio, dal calo ponderale (laddove sia necessario), dall'intraprendere un'attività fisica moderata, e dalla riduzione dell'assunzione di alcool (a non più di 2-3 bicchieri al giorno) (2).

I pazienti con ipertensione resistente sono estremamente sensibili agli effetti dell'abbassamento della pressione arteriosa indotta dalla riduzione di sodio. Le riduzioni sono state osservate nei livelli pressori ed equivalgono più o meno alla riduzione raggiunta dall'uso di due farmaci antipertensivi.

Un punto cardine nella fisiopatologia dell'ipertensione è svolto dal sistema nervoso simpatico renale. La stimolazione dei nervi simpatici renali comporta l'aumento del rilascio di renina e del riassorbimento di sodio, ed una riduzione del flusso di sangue renale. I reni comunicano con le strutture integrate del sistema nervoso centrale attraverso le afferenze sensoriali renali. Tali afferenze influenzano direttamente l'efflusso simpatico ai reni e ad altri organi altamente innervati, coinvolti nel controllo cardiovascolare, come il cuore e i vasi sanguigni periferici, attraverso la modulazione dell'attività dell'ipotalamo posteriore (10).

Nei pazienti affetti da ipertensione essenziale, le afferenze simpatiche ai reni sono aumentate, come evidenziato dai tassi elevati dello spillover di norepinefrina renale, che è definita come la quantità di trasmettitore che sfugge all'assorbimento ed al metabo-

Dispositivo RHEOS BAT Meccanismo di Azione

1. Il dispositivo manda gli stimoli elettrici attraverso le derivazioni carotidiche;
2. Le derivazioni trasmettono gli impulsi elettrici ai barocettori carotidei;
3. I barocettori inviano i segnali al cervello;
4. Il cervello invia i segnali alle altre parti del corpo al fine di:
 - rilasciare le arterie per migliorare il flusso sanguigno - rallentare la frequenza cardiaca migliorando il riempimento diastolico
 - ridurre la vasocostrizione renale e aumentare la diuresi, riducendo l'accumulo di liquidi e del lavoro cardiaco.

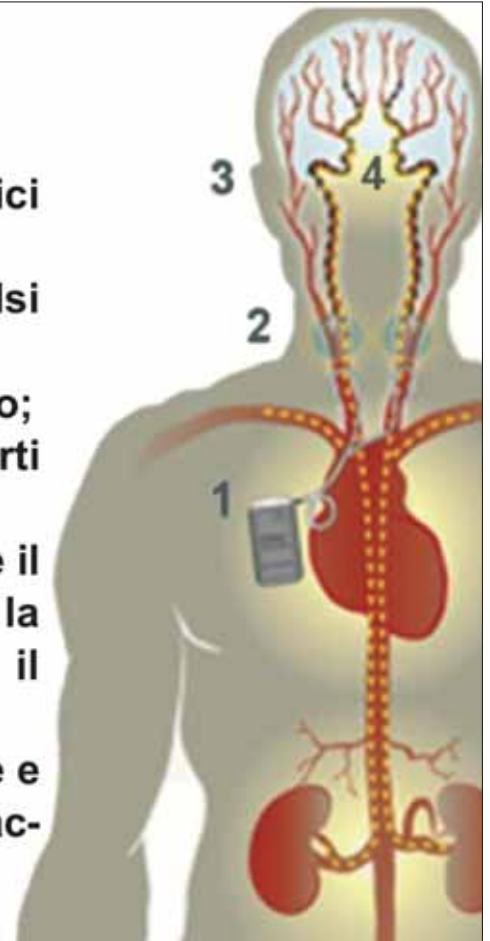


Figura 4: Dispositivo Rheos®: meccanismo di azione.

lismo neuronale locale e quindi "si riversa" nella circolazione. L'ipertensione è anche caratterizzata da un aumento del numero di scariche simpatiche, forse modulate da segnalazioni delle afferenze sensoriali renali (11). La denervazione chirurgica renale sembra un mezzo efficace nella riduzione delle afferenze simpatiche ai reni, aumentando la natriuresi e la diuresi, e riducendo il rilascio di renina, senza alterare le altre funzioni del rene, come la velocità di filtrazione glomerulare e del flusso ematico renale. Il rene denervato supporta affidabilmente l'omeostasi degli elettroliti (11). L'ablazione con radiofrequenza applicata ad entrambe le arterie renali porta ad una marcata riduzione dello spillover di norepinefrina renale in entrambi i reni, con una riduzione del 48% nel rene sinistro e il 75% in quello destro, dimostrando l'efficacia di questa metodica (11).

Un altro esempio di terapia chirurgica per l'ipertensione resistente è rappresentato dall'impianto dei dispositivi Rheos®. Un ruolo centrale nella regolazione della pressione arteriosa è attribuito al riflesso dei barocettori arteriosi. I barocettori del seno carotideo

rispondono alle variazioni della pressione arteriosa con aumento degli input afferenti ai centri di regolazione cardiovascolare del midollo, che porta a una diminuzione dell'attività simpatica. Così, questo sistema offre un potente meccanismo di buffering che compensa le fluttuazioni a breve termine di pressione arteriosa. Il riflesso dei barocettori arteriosi regola la pressione arteriosa attraverso un meccanismo a feedback negativo; un aumento della pressione arteriosa stimola i barocettori dell'arco aortico e carotideo, che infine portano a una ridotta attività del sistema simpatico a livello di entrambi i reni e del sistema vascolare periferico. La stimolazione dei barocettori può anche ridurre l'aumento dell'attività simpatica e parasimpatica nel cuore. Tutti questi effetti portano ad una diminuzione della pressione arteriosa. Tuttavia, in risposta ad aumenti cronici dei valori pressori, i barocettori possono riportare una soglia di attivazione superiore ed una diminuita sensibilità.

Il dispositivo Rheos® è un generatore esterno di impulsi impiantabile programmabile (IPG) a batteria collegato ai seni carotidei (CSLs) (Figura 4). La tele-

metria direzionale permette di programmare esternamente gli IPG, che consente la regolazione dei parametri di stimolazione. Questi parametri comprendono l'ampiezza della tensione, la frequenza e la durata degli impulsi. L'energia di attivazione è condotta dal IPG alla seni carotidei dai CSLs, con conseguente stimolazione delle fibre barocettive nella parete del seno carotideo e, di conseguenza, la stimolazione del riflesso barorecettoriale. Il sistema nervoso centrale percepisce questo aumento dell'attività barocettiva e riduce l'efflusso simpatico (12). In un recente studio, Karunaratne e colleghi (13) hanno valutato la possibilità di impiantare il dispositivo Rheos in pazienti portatori di pacemaker e hanno concluso che i due dispositivi possono coesistere nello stesso paziente senza alcuna interazione.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, White A, Cushman WC, White W, Sica D, Ferdinand K, Giles TD, Falkner B, Carey RM. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension* 2008;51(6):1403-19.
- 2) Moser M, Setaro JF. Clinical practice. Resistant or difficult-to-control hypertension. *N Engl J Med* 2006;355(4):385-92.
- 3) Tobe SW, Lewanczuk R. Resistant hypertension. *Can J Cardiol* 2009;25(5):315-7.
- 4) Orme NM, Hart PA, Mauck KF. 46-year-old man with treatment-resistant hypertension. *Mayo Clin Proc* 2010;85(10):e70-3.
- 5) Feldstein CA. Resistant hypertension. *Rev Med Chil* 2008;136(4):528-38.
- 6) Pimenta E, Calhoun DA, Oparil S. Mechanisms and treatment of resistant hypertension. *Arq Bras Cardiol* 2007;88(6):683-92.
- 7) Pisoni R, Ahmed MI, Calhoun DA. Characterization and treatment of resistant hypertension. *Curr Cardiol Rep* 2009;11(6):407-13.
- 8) Viera AJ, Hinderliter AL. Evaluation and management of the patient with difficult-to-control or resistant hypertension. *Am Fam Physician* 2009;79(10):863-9.
- 9) Sloand JA, Balakrishnan SL, Fong MW, Bisognano JD. Evaluation and treatment of resistant hypertension. *Cardiol J* 2007;14(4):329-30.
- 10) Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H, Whitbourn R, Walton A, Esler MD. Renal denervation as a therapeutic approach for hypertension: novel implications for an old concept. *Hypertension* 2009;54(6):1195-201.
- 11) Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H, Lambert E, Esler MD. Renal sympathetic-nerve ablation for uncontrolled hypertension. *N Engl J Med* 2009;361(9):932-4.
- 12) Sica Domenic A. Baroreflex Activation in Drug-resistant Hypertension. *US Cardiology* 2009;6(1):29-32
- 13) Karunaratne H, Muluk S, Papademetriou V, Park WM, Sample R, Irwin E. Implantation of a Carotid Baroreceptor Stimulator in Patients with Pacemakers and Hypertension. *Pacing Clin Electrophysiol* 2011;34(3):354-6.

COMMENTO

when you have eliminated the impossible, whatever remains, however improbable, must be the truth.

Sherlok Holmes The Sign of the Four

accanto al paziente iperteso "difficile", non raro nei nostri ambulatori, meno frequentemente, ci si imbatte in casi di ipertensione che si mantiene molto elevata nonostante un trattamento polifarmacologico ben condotto.

A questi ultimi va a nostro avviso riservato il termine d'ipertensione "resistente" e un iter diagnostico attento.

Opportuno ci sembra l'invito degli autori a considerare in primis l'aderenza del paziente alla terapia, l'adeguatezza della dose, le abitudini alimentari e l'uso eventuale di farmaci o sostanze che possono interferire con il controllo farmacologico della pressione.

Importante il segnalare che la causa principale dell'ipertensione resistente pare essere la stenosi aterosclerotica dell'arteria renale e ciò non stupisce in considerazione dell'età media dei pazienti che affollano i nostri ambulatori.

Che fare in quei casi, probabilmente d'origine multi fattoriale, che nonostante tutto restano "resistenti"?

Interessanti e promettenti appaiono le soluzioni non farmacologiche proposte in questo lavoro quali la denervazione chirurgica renale e l'ablazione con RF delle arterie renali con aumento della natriuresi e riduzione del rilascio della renina nel primo caso, riduzione dello "spillover" di norepinefrina renale nel secondo caso.

Meritevole di grande attenzione la possibilità di applicare un pacemaker (Rheos) che stimolando le fibre barocettive della parete del seno carotideo evoca il riflesso barorecettoriale riducendo l'efflusso simpatico e la pressione arteriosa.

Sono in corso numerose indagine cliniche per validare l'utilità del dispositivo nell'uomo:

BaroReflex Activating System Study (BRASS) | Device Based Therapy in Hypertension Trial (DEBuT-HT) | Rheos™ Feasibility Trial | HOPE4HF | Rheos Pivotal Clinical Trial.

Malattia coronarica trivasale follow-up in base alla severità della malattia e alla modalità di rivascularizzazione

Three-vessel disease: follow-up based on the severity disease and on the type of revascularization

Eluisa La Franca, Marco Caruso, Calogera Pisano*, Khalil Fattouch*, Giovanni Ruvolo*, Emanuela Clara Bertolino, Pietro Pieri, Fabiola Cosentino, Gaspare Sergio Cannone, Enrico Hoffmann, Salvatore Novo

Università degli Studi di Palermo, Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico, Unità Operativa di Cardiologia.

*Università degli Studi di Palermo, Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico, Unità Operativa di Cardiocirurgia.

La malattia coronarica trivasale è associata ad una prognosi peggiore rispetto alla malattia mono e bivasale. La rivascularizzazione miocardica mediante bypass o angioplastica coronarica ha migliorato i sintomi, la morbilità e la mortalità di questi pazienti. La chirurgia rappresenta il trattamento di elezione nei pazienti con malattia trivasale complessa, mentre in pazienti con anatomia coronarica meno severa il trattamento percutaneo ha dimostrato di essere non inferiore rispetto al trattamento chirurgico. Nel nostro lavoro abbiamo voluto valutare, in soggetti con patologia trivasale e o del tronco comune, l'incidenza di eventi cardiaci maggiori in due gruppi di trattamento, omogenei per età e frazione di eiezione, sottoposti rispettivamente, a rivascularizzazione percutanea e chirurgica ed in un terzo gruppo di pazienti dimessi in terapia medica. Abbiamo inoltre valutato se la severità della malattia coronarica avesse un valore predittivo in termini prognostici, indipendentemente dal tipo di trattamento, e se la stessa influenzasse la scelta terapeutica.

Three vessel disease is related to a worse prognosis than two/one vessel disease. Myocardial revascularization by coronary bypass or angioplasty has improved symptoms, morbidity and mortality of these patients. Surgery is still the elective treatment in patients with diffuse and severe coronary artery disease, otherwise in patients with less severe disease, percutaneous treatment has been shown to be non inferior to surgery. In our work we wanted to evaluate, in subjects with three vessel disease, the rate of major cardiac events in both treatment groups, equal for age and ejection fraction, underwent percutaneous or surgical revascularization, and a third group of patients discharged in medical therapy. We also examined whether the severity of coronary artery disease had a predictive value in terms of prognosis, regardless of treatment, and if it influenced the choice of therapy.

(*It. J. Practice cardiol.* 3/2011) – <http://www.ancecardio.it>

BACKGROUND

La malattia trivasale e o del tronco comune è associata ad una prognosi peggiore rispetto alla malattia mono e bivasale. Gli studi di confronto tra by-pass e angioplastica coronarica hanno messo in evidenza un minor numero di eventi al follow-up nei pazienti trattati con by-pass. Tale differenza è per lo più legata ad un

maggior numero di rivascularizzazioni cui sono soggetti i pazienti sottoposti ad angioplastica al follow-up a medio e lungo termine (1-4). Lo studio Syntax ha per di più dimostrato che tale differenza è maggiormente accentuata in pazienti con malattia coronarica più severa (punteggio Syntax medio/alto), mentre in pazienti con malattia trivasale meno severa (punteggio Syntax basso) l'angioplastica con

Key words:
Malattia trivasale,
Percutaneous coronary
intervention, Coronary
artery by-pass graft,
Syntax score

@ 2011 ANCE
Ricevuto il 7/12/2010
accettato il 30/3/2011

Corresponding author:

ENRICO HOFFMANN
VIA STESICORO, 4
90151 PALERMO
TEL.: 3288105689
FAX: 0916554320
EMAIL: HOFFMANN@UNIPA.IT

MARCO CARUSO
VIA DEL VESPRO
90100 PALERMO
TEL.: 0916554312
EMAIL:
MARCO.CARUSO04@UNIPA.IT

stent medicato ha dimostrato di non essere inferiore al by pass (5).

OBIETTIVI DELLO STUDIO

Esaminare le differenze a 1 anno nei MACE (Major Cardiac Events) in pazienti con malattia trivale e o del tronco comune in funzione della modalità di trattamento (percutaneo, CABG o terapia medica) e valutare se la gravità della malattia coronarica rappresenti un fattore predittivo ai fini dell'outcome e se la stessa influenzava la scelta terapeutica anche in era pre-Syntax.

MATERIALI E METODI

Abbiamo condotto un'analisi retrospettiva volta alla ricerca di pazienti, ricoverati dal gennaio 2008 al dicembre 2009, sottoposti ad angiografia coronarica per angina stabile o sindrome coronarica acuta senza persistente elevazione del tratto ST (UA/NSTEMI), con evidenza di malattia dei tre vasi coronarici e/o del tronco comune. Criteri di esclusione erano: precedente intervento di rivascularizzazione miocar-

Pazienti sottoposti a CABG	31
Pazienti sottoposti a PCI	31
Pazienti dimessi in Terapia Medica	19
Totale pazienti arruolati	81

Tabella 1: gruppo di derivazione

dica; presenza di valvulopatia severa o di altra cardiopatia che rendesse necessario un intervento chirurgico riparativo o sostitutivo; presenza di grave comorbilità con impatto sulla prognosi a un anno ed il verificarsi di eventi intra-ospedalieri (morte, infarto, ictus). Da questo gruppo di derivazione abbiamo selezionato due sottogruppi (n=31), il primo dei quali sottoposto ad intervento di by-pass aorto coronarico ed il secondo sottoposto ad angioplastica coronarica. I gruppi erano omogenei per età e frazione d'eiezione del ventricolo sinistro. Abbiamo inoltre individuato un terzo gruppo di pazienti con malattia trivale e/o del tronco comune non sottoposti a rivascularizzazione a causa di una controindi-

	ALL (n=81)	PCI (n=31)	P	BAC (n=31)	TM (n=19)
ETA' $\mu \pm \sigma$	68,08 \pm 10,56	68,4 \pm 9,9	NS	66,45 \pm 10,1	70,3 \pm 12,4
SESSO M. % (n)	72,5 (58)	64,5 (20)	NS	74,2 (23)	78,9 (15)
I.A. % (n)	91,2 (73)	93,5 (29)	NS	93,5 (29)	78,9 (15)
D.M. % (n)	56,2 (45)	35,5 (11)	0,0009	77,4 (24)	52,6 (10)
INSULINA % (n)	18,7 (15)	22,6 (7)	NS	19,3 (6)	10,5 (2)
DISLIPIDEMIA % (n)	43,7 (35)	35,5 (11)	NS	51,6 (16)	44,4 (8)
MDRD (ml/min/1,73mq) $\mu \pm \sigma$	82,6 \pm 26,2	78,8 \pm 27,2	0,0326	92,4 \pm 25,6	72,4 \pm 20,3
PZ CON MDRD <60 (ml/min/1,73 mq) % (n)	18,7 (15)	22,6 (7)	NS	9,7 (3)	26,3 (5)
BMI $\mu \pm \sigma$	28,1 \pm 4,6	27,7 \pm 3,9	NS	29,2 \pm 5,3	26,8 \pm 4
PZ CON BMI \geq 30 % (n)	31,2 (25)	35,5 (11)	NS	38,7 (12)	10,5 (2)
FAMILIARITA' % (n)	63,3 (51)	60 (19)	NS	74,2 (23)	47,4 (9)
FUMO % (n)	22,5 (18)	38,7 (12)	0,02	12,9 (4)	10,5 (2)
EX FUMATORE % (n)	33,7 (20)	19,3 (6)	NS	41,9 (13)	5,3 (1)
PREG. ICTUS % (n)	12,5 (10)	6,4 (2)	NS	22,6 (7)	5,3 (1)
PREG IM % (n)	35,1 (28)	32,3 (10)	NS	32,1 (10)	44,4 (8)
F.E. [%] $\mu \pm \sigma$	52,8 \pm 9,1	52,6 \pm 9	NS	53,9 \pm 8,7	51 \pm 9,9
PZ CON F.E. \leq 35 % (n)	7,5 (6)	3,2 (1)	NS	9,7 (3)	10,5 (2)
DURATA DEGENZA $\mu \pm \sigma$	11,01 \pm 6,4	9,8 \pm 5,8	0,0003	15,3 \pm 5,9	5,7 \pm 2,7

Tabella 2: caratteristiche demografiche e cliniche

	ALL (n=81)	PCI (n=31)	p	BAC (n=31)	TM (n=19)
ANGINA % (n)	31,2 (25)	9,7 (3)	0,0003	51,6 (16)	33,3 (6)
SCA % (n)	68,8 (55)	90,3 (28)	0,0003	48,4 (15)	66,7 (12)

Tabella 3: indicazione diagnostica

cazione alla rivascularizzazione stessa o perché questa veniva rifiutata dal paziente stesso (tabella n. 1). Nella tabella n.2 sono mostrate le caratteristiche demografiche e cliniche dell'intera popolazione oggetto dello studio (ALL, N = 81), dei pazienti in trattamento medico (TM, n = 19), nonché il confronto statistico tra i pazienti sottoposti ad angioplastica (PCI, n = 31) e quelli sottoposti invece a by-pass (CABG, n = 31). Nei tre gruppi sono stati altresì analizzati i fattori di rischio per malattie cardiovascolari (diabete mellito, abitudine al fumo, familiarità per malattie cardiovascolari, ipertensione arteriosa, dislipidemia), la storia di pregresso infarto miocardico, la storia di pregresso ictus. E' stata valutata la frazione d'eiezione del ventricolo sinistro (calcolata tramite ecocardiografia a partire dai volumi, determinati con il metodo di Simpson) (6) e la funzionalità renale (calcolata secondo la formula MDRD ridotta) (7). In tutti i gruppi è stata calcolata la durata media della degenza. E' stata inoltre valutata l'indicazione clinica alla coronarografia (angina stabile o sindrome coronarica acuta senza persistente sopraslivellamento del tratto ST (UA/NSTEMI) (tabella n.3). In tutti i pazienti è stata analizzata la severità della patologia aterosclerotica coronarica, valutando la presenza o meno di una stenosi sub-occlusiva (>95%) dell'arteria discendente anteriore prossimale o del tronco comune, la presenza di una o più occlusioni croniche totali (CTO) ed il punteggio Syntax. E' stato

inoltre calcolato il rischio chirurgico di tutti i pazienti mediante l'Euroscore (tabella n. 4). Nei pazienti sottoposti a by-pass è stato valutato il numero di by-pass effettuati e se è stata utilizzata l'arteria mammaria; nei pazienti sottoposti ad angioplastica la valutazione ha riguardato il numero di vasi trattati, il numero di stent impiantati ed il tipo (metallico o medicato) (tabella n. 5). Nei tre gruppi, mediante un questionario telefonico, è stata valutata l'occorrenza di eventi (angina, infarto miocardico, nuova rivascularizzazione, nuova ospedalizzazione e morte) a un anno (tabella n. 6).

I dati in esame nel presente lavoro sono stati inseriti in un database informatizzato realizzato con Microsoft® Excel 2007. L'eventuale presenza di un'associazione per le variabili continue è stata verificata con il test t di Student, per le variabili dicotomiche con il test del Chi quadro. Sono stati considerati significativi valori di probabilità <0.05.

RISULTATI

Nel gruppo di pazienti indirizzati alla rivascularizzazione miocardica di tipo chirurgico, rispetto ai pazienti sottoposti a PCI, sono maggiormente rappresentati i pazienti diabetici (77,4% vs 35,5%, p <0.05), mentre i soggetti sottoposti ad angioplastica hanno valori di filtrato glomerulare medio più

	ALL (n=81)	PCI (n=31)	p	BAC (n=31)	TM (n=19)
CTO % (n)	45 (36)	38,7 (12)	ns	54,8 (17)	38,9 (7)
CTO $\mu \pm \sigma$	0,63 \pm 0,85	0,42 \pm 0,56	0,047	0,87 \pm 0,94	0,61 \pm 1,04
IVA PROX SUBOCCLUSIVA % (n)	26 (22)	13 (4)	0,0008	53,5 (17)	5,3 (1)
VASI MALATI $\mu \pm \sigma$	3,3 \pm 0,5	3,1 \pm 0,2	0,0001	3,5 \pm 0,5	3,2 \pm 0,4
SYNTAX $\mu \pm \sigma$	25,6 \pm 9,2	20,6 \pm 7,1	0,0001	28,9 \pm 8,9	26,6 \pm 9,4
PZ CON SYNTAX >32 % (n)	22,5 (18)	9,7 (3)	0,0290	32,3 (10)	26,3 (5)
EUROSCORE ADD $\mu \pm \sigma$	4,8 \pm 2,8	4,7 \pm 2,9	ns	5 \pm 2,4	4,8 \pm 3,3
PZ CON EUROSCORE ADD \geq 6 % (n)	28,7 (23)	41,9 (13)	ns	45,2 (14)	47,4 (9)

Tabella 4: caratteristiche angiografiche e score di rischio

	PCI (n=31)	Significatività	BAC (N=31)
Riv. Completa % (n)	6,5 (2)	0,00001	48,4 (15)
N. Vasi trattati $\mu\pm\sigma$	1,39 \pm 0,5	0,00001	2,97 \pm 0,84
STENT TOTALI $\mu\pm\sigma$	1,71 \pm 0,9		
BAC TOTALI $\mu\pm\sigma$			2,93 \pm 0,83
≥ 1 DES % (n)	54,8 (17)		
BMS % (n)	45,2 (14)		
AMI % (n)			96,8 (30)

Tabella 5: caratteristiche relative alla procedura

bassi (78,8 \pm 27,2 vs 92,4 \pm 25,6, p <0.05) e tra questi soggetti vi sono più fumatori (38,7% vs 12,9%, p <0.05) (tabella n.2).

Nel gruppo sottoposto ad angioplastica sono maggiormente rappresentati i pazienti con sindrome coronarica acuta (90,3% vs 48,4%, p <0.05), viceversa nel gruppo sottoposto a by-pass sono più rappresentati i pazienti con angina stabile (51,6% vs 9,7%; p<0.05) (tabella n. 3).

Relativamente alle caratteristiche angiografiche, la media di CTO è maggiore nel gruppo CABG (0,87 \pm 0,94 vs 0,42 \pm 0,56, p <0.05), i pazienti con sub-occlusione del tratto prossimale della discendente anteriore sono maggiormente rappresentati nel gruppo CABG (53,5% vs 13%, p <0.05). Inoltre il punteggio SYNTAX è più elevato nel gruppo CABG (28,9 \pm 8,9 vs 20,6 \pm 7,1, p <0.05). Considerando il gruppo di pazienti con punteggio SYNTAX maggiore di 32 (elevato), questi sono più rappresentati nel gruppo CABG (32,3% vs 9,7%, p <0.05). (tabella n.4).

Per quanto riguarda la percentuale di rivascolarizzazione completa, questa è più rappresentata nei pazienti del gruppo CABG (48,4% vs 6,5%; p<0.05), come più elevata è la media dei vasi trat-

tati (2,97 \pm 0,84 vs 1,39 \pm 0,5, p <0.05) (tabella n.5).

I dati relativi al follow-up a 1 anno dei pazienti presi in esame, in base al tipo di rivascolarizzazione, sono esposti in tabella n.6: non sono emerse differenze statisticamente significative circa i tassi di mortalità, angina, infarto miocardico, nuovi interventi di rivascolarizzazione e nuove ospedalizzazioni. Dal confronto dell'incidenza di eventi avversi (endpoint combinato: morte, infarto e nuova rivascolarizzazione) in relazione a determinate caratteristiche demografiche, cliniche, laboratoristiche ed al tipo di trattamento, è emersa una differenza statisticamente significativa tra il gruppo PCI e quello TM e tra il gruppo CABG e quello TM: in entrambi i casi l'incidenza di eventi avversi è maggiore nel gruppo di pazienti non sottoposti ad alcun intervento di rivascolarizzazione, (p, rispettivamente, pari a 0.01 e 0.007) (tabella n. 7).

DISCUSSIONE

Nel nostro campione non sono state riscontrate al follow up differenze statisticamente significative tra le due strategie di rivascolarizzazione (tabelle n. 6 e

	ALL (n=81)	PCI (n=31)	p	BAC (n=31)	TM (n=19)
MORTE CV F UP % (n)	9,9 (8)	6,5 (2)	ns	3,3 (1)	21 (4)
ANGINA F UP % (n)	30,9 (24)	28,6 (9)	ns	33,3 (10)	26,3 (5)
INFARTO F UP % (n)	2,9 (3)	0	ns	3,3 (1)	10,5 (2)
NUOVA OSPEDAL. F UP % (n)	30,9 (26)	21,4 (7)	ns	33,3 (10)	47,4 (9)
NUOVA RIVASC. F UP % (n)	8,8 (8)	10,7 (3)	ns	3,3 (1)	21 (4)
MESI F-UP $\mu\pm\sigma$	16,7 \pm 6,8	15,7 \pm 5,7	ns	16,1 \pm 7,1	19,5 \pm 7,6

Tabella 6: caratteristiche relative agli eventi al follow-up

n. 7). Tuttavia, i trend emersi confermano in parte i dati della letteratura: una maggiore frequenza di nuovi interventi di rivascularizzazione in pazienti sottoposti ad angioplastica; dati già emersi in era pre-stent (1, 4, 8, 9, 10, 11), nell'era dello stent metallico (14 e 22) e nell'era dello stent medicato (5 e 21). I nostri dati mostrano una degenza più breve nel gruppo PCI (tabella n. 2). Ciò rientra nei benefici economici della PCI, sebbene diversi studi abbiano dimostrato come tali benefici siano ancora gravati da un maggior numero di interventi di rivascularizzazione al follow-up (1, 3, 5, 9, 22). L'endpoint composito (Tabella n. 7) a un anno di follow-up suggerisce una differenza statisticamente significativa nei tre gruppi di trattamento. Una percentuale inferiore di eventi avversi è stata osservata nei pazienti trattati mediante rivascularizzazione (PCI o

by-pass) rispetto ai pazienti non sottoposti ad alcun tipo di rivascularizzazione e dimessi in terapia medica. Alcuni studi comparativi relativamente moderni hanno dimostrato un beneficio persistente della rivascularizzazione chirurgica rispetto alla terapia medica (23 e 24). Va tuttavia sottolineato che nella nostra esperienza i soggetti non rivascularizzati avevano un profilo di rischio più elevato (ad esempio erano più anziani, tabella n. 2) e con comorbidità gravi che in alcuni casi hanno controindicato l'intervento di rivascularizzazione.

Nella nostra indagine non è stata evidenziata alcuna correlazione tra un elevato punteggio Syntax ed una prognosi peggiore, probabilmente perché il gruppo con eventi avversi include i tre tipi di trattamento. Tra questi i pazienti con punteggio Syntax elevato trattati con PCI, al follow up, hanno un

	EVENTI AVVERSI (n=12)	P	NESSUN EVENTO (n=59)
ETA' $\mu\pm\sigma$	73,8 \pm 11,3	NS	67,5 \pm 9,9
SESSO MASCHILE % (n)	75 (9)	NS	69,5 (41)
D.M. % (n)	58,3 (7)	NS	61 (36)
MDRD (ml/min/1,73mq) $\mu\pm\sigma$	71,7 \pm 23,4	NS	85,3 \pm 26,9
PZ CON MDRD \leq 60 (ml/min/1,73mq) % (n)	25 (3)	NS	18,6 (11)
BMI $\mu\pm\sigma$	26,01 \pm 3,3	NS	28,6 \pm 4,8
PZ CON BMI \leq 30 % (n)	8,3 (1)	NS	38,9 (23)
FAMILIARITA' % (n)	66,7 (8)	NS	63,8 (38)
FUMO % (n)	16,7 (2)	NS	23,7 (14)
EX FUMATORE % (n)	33,3 (4)	NS	37,3 (22)
PREG. ICTUS % (n)	8,3 (1)	NS	15,2 (9)
PREG IM % (n)	41,7 (5)	NS	33,9 (20)
F.E. $\mu\pm\sigma$	51,3 \pm 10,3	NS	53,5 \pm 9,2
PZ CON F.E. \leq 35 % (n)	16,6 (2)	NS	5,1 (3)
INDIC. DIAGNOSTICA: ANGINA % (n)	25 (3)	NS	32,2 (19)
INDIC. DIAGNOSTICA: SCA % (n)	75 (9)	NS	67,8 (40)
SYNTAX $\mu\pm\sigma$	24 \pm 8,6	NS	24,9 \pm 9,5
PZ CON SYNTAX $>$ 32 % (n)	25 (3)	NS	20,3 (12)
EUROSCORE ADD $\mu\pm\sigma$	5,7 \pm 3,2	NS	4,9 \pm 2,7
PZ CON EUROSCORE ADD \geq 6 % (n)	58,3 (7)	NS	42,4 (25)
TRATTAMENTO n	3 PCI 3 BAC	NS	25 PCI 27 BAC
TRATTAMENTO n	3 PCI 6 TM	0,01	25 PCI 7 TM
TRATTAMENTO n	3 BAC 6 TM	0,007	27 BAC 7 TM
RIVASC COMPLETA % (n)	16,7 (2)	NS	26,9 (16)

Tabella 7: endpoint composito (morte, infarto, nuova rivascularizzazione) in relazione alle caratteristiche demografiche, cliniche ed al tipo di trattamento.

maggior rischio di andare incontro a nuovi interventi di rivascularizzazione, di contro i pazienti sottoposti a CABG sono meno condizionati da un'anatomia coronarica avversa. Infatti, nello studio SYNTAX, è stato dimostrato come tale score abbia un carattere predittivo sul tasso di eventi cardiaci, ma solo nel gruppo dei pazienti sottoposti ad intervento percutaneo, mentre nessuna influenza prognostica è stata mostrata nel gruppo di pazienti sottoposti a by-pass. Infatti la complessità delle lesioni influisce meno sull'esito del bypass, in quanto l'ostruzione anatomica viene scavalcata e non aggredita direttamente, come invece avviene nelle procedure percutanee (25). Ulteriore obiettivo del nostro studio era quello di valutare se già in era pre-Syntax (l'analisi è stata effettuata su pazienti con malattia trivasale e/o del tronco comune, trattati prima della pubblicazione del suddetto trial) l'anatomia coronarica, valutata attraverso lo studio angiografico, influenzava la scelta della modalità di rivascularizzazione. I dati mostrano che i pazienti elettivamente indirizzati verso una rivascularizzazione con CABG presentano un Syntax score maggiore, rispetto a quelli indirizzati a intervento percutaneo e nello stesso gruppo sono più rappresentati pazienti con IVA prossimale sub-occlusa e con CTO (tabella n. 4).

Tra le caratteristiche relative alla procedura, è significativa una maggiore prevalenza di rivascularizzazione completa nei soggetti sottoposti a rivascularizzazione chirurgica, così come del maggior numero di vasi trattati (tabella n. 5). In merito, è stato evidenziato come una rivascularizzazione incompleta, in pazienti con malattia dei tre vasi, rappresenti un fattore indipendente di rischio nell'incremento della mortalità a lungo termine dopo CABG (26). D'altra parte, diversi studi indicano che una strategia di rivascularizzazione incompleta con angioplastica, in pazienti con malattia dei tre vasi, non esponga ad un rischio maggiore di morte o di altri eventi ischemici rispetto alla rivascularizzazione completa (27). Inoltre, molto spesso, nei pazienti multivasali, la rivascularizzazione con angioplastica viene effettuata in differenti sedute.

E' altresì rilevante la maggiore frequenza di pazienti diabetici nel gruppo CABG (tabella n. 2). Come spesso rilevato in letteratura, il diabete accelera il naturale corso dell'aterosclerosi e coinvolge un maggior numero di coronarie con lesioni aterosclerotiche più diffuse (28, 29, 30). Le evidenze derivanti da trial sottolineano come spesso la PCI ha tassi di restenosi più elevati nei soggetti diabetici. I soggetti sottoposti a by pass hanno inoltre una migliore funzionalità renale, essendo questa un prerequisito di estrema importanza nell'affrontare un intervento chirurgico (tabella n. 2). Diversi studi hanno evidenziato come il by-pass abbia un tasso di

mortalità approssimativamente del 12% nei pazienti con insufficienza renale di grado severo (31 e 32). Infine i fumatori sono più rappresentati nel gruppo PCI rispetto al gruppo CABG (tabella n. 2), probabilmente perché i fumatori sono spesso broncopatici e questo a volte può rappresentare una controindicazione all'intervento chirurgico.

CONCLUSIONI

In presenza di malattia coronarica trivasale e/o del tronco comune, soprattutto in presenza di un punteggio Syntax elevato, la chirurgia assurge al ruolo di trattamento di scelta, soprattutto nei pazienti diabetici, mentre la procedura percutanea viene preferita in pazienti con anatomia coronarica più semplice, con patologia associata ed in presenza di condizioni cliniche che rendano il rischio chirurgico elevato (pazienti con BPCO, insufficienza renale di grado moderato-severo). Questo è quanto verificato nella nostra esperienza, in cui è stata applicata una strategia di intervento che prevede il bypass in caso di malattia trivasale severa, soprattutto in pazienti diabetici, e angioplastica della lesione colpevole qualora l'anatomia coronarica mostri una minore complessità o vi sia controindicazione all'intervento chirurgico. Inoltre, pazienti con sindrome coronarica acuta vengono sempre più frequentemente indirizzati all'intervento percutaneo. L'incidenza di eventi avversi è risultata inferiore nei due gruppi di pazienti sottoposti ad intervento di rivascularizzazione (PCI o by pass) rispetto al gruppo di pazienti sottoposti al solo trattamento medico (sottogruppo con profilo di rischio più elevato), mentre la scelta del trattamento percutaneo o chirurgico appare equivalente ai fini prognostici, eccezion fatta per un trend caratterizzato dalla maggiore frequenza di nuove rivascularizzazioni dopo PCI. La severità della malattia coronarica riveste un ruolo di rilievo nella scelta della modalità di trattamento, ma nessuna evidenza statisticamente significativa è emersa in termini di impatto prognostico della stessa.

BIBLIOGRAFIA

- 1) BARI Investigators. Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators. *N Engl J Med* 1997; 336(2):147
- 2) BARI Investigators. The final 10-year follow-up results from the BARI randomized trial. *JACC* 2007; 49(15):1600-6.
- 3) King SB, Lembo NJ, Weintraub WS et al. A randomized trial comparing coronary angioplasty with coronary

- bypass surgery. Emory Angioplasty versus Surgery Trial (EAST). *N Engl J Med* 1994; 331(16):1044-50.
- 4) RITA Trial Participants. Coronary angioplasty versus coronary artery bypass surgery: the Randomised Intervention Treatment of Angina (RITA) Trial. *Lancet* 1993; 341:573-80.
 - 5) Hannan EL, Wu C, Walford G et al. Drug-eluting stents vs. coronary-artery bypass grafting in multivessel coronary disease. *N Engl J Med* 2008; 358(4):331-341.
 - 6) Stamm RB, Carabello PA, Mayers DL et al. Two-dimensional echocardiographic measurement of left ventricular ejection fraction: prospective analysis of what constitutes an adequate determination. *Am Heart J* 1982; 104(1):136-44.
 - 7) Johnson C, Levey AS, Coresh J, Levin A, Lau J, Eknoyan G. Clinical practice guidelines for chronic kidney disease in adults: part II: glomerular filtration rate, proteinuria, and other markers. *Am Fam Phys* 2004; 70:1091-7.
 - 8) Rodriguez A, Mele E, Peyregne E et al. Three-year follow-up of the Argentine Randomized Trial of Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Versus Coronary Artery Bypass Surgery in Multivessel Disease (ERACI). *JACC* 1996; 27(5):1178-84.
 - 9) CABRI Trial Participants. First-year results of CABRI (Coronary Angioplasty versus Bypass Revascularisation Investigation). *Lancet* 1995; 346(8984):1179-84.
 - 10) Hueb WA, Bellotti G, de Oliveira SA et al. The Medicine, Angioplasty or Surgery Study (MASS): A prospective, randomized trial of medical therapy, balloon angioplasty or bypass surgery for single proximal left anterior descending artery stenosis. *JACC* 1995; 26(7):1600-5(6).
 - 11) Hueb W, Soares PR, Almeida De et al. Five-year follow-up of the medicine, angioplasty, or surgery study (MASS) — a prospective, randomized trial of medical therapy, balloon angioplasty, or bypass surgery for single proximal left anterior descending coronary artery stenosis. *Circulation* 1999; 100(19 Suppl.):II 107-13.
 - 12) Booth J, Clayton T, Pepper J et al. SoS Investigators. Randomized, controlled trial of coronary artery bypass surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with multivessel coronary artery disease: six-year follow-up from the Stent or Surgery Trial (SoS). *Circulation* 2008; 118(4):381-8.
 - 13) Rodriguez A, Bernardi V, Navia J et al. Argentine Randomized Study: Coronary Angioplasty With Stenting Versus Coronary Bypass Surgery in Patients With Multiple-Vessel Disease (ERACI II): 30-Day and One-Year Follow-up Results. *JACC* 2001; 37:51-58
 - 14) Rodriguez A, Baldi J, Pereira CF et al. Five-Year Follow-Up of the Argentine Randomized Trial of Coronary Angioplasty With Stenting Versus Coronary Bypass Surgery in Patients With Multiple Vessel Disease (ERACI II). *JACC* 2005; 46:582-588.
 - 15) Serruys P, Ong ATL, Herwerden LA et al. Five-Year Outcomes After Coronary Stenting Versus Bypass Surgery for the Treatment of Multivessel Disease: The Final Analysis of the Arterial Revascularization Therapies Study (ARTS) Randomized Trial. *JACC* 2005; 46:575-581.
 - 16) Morrison DA, Sethi G, Sacks J et al. For the Investigators of the Department of Veterans Affairs Cooperative Study 385 the Angina With Extremely Serious Operative Mortality Evaluation (AWESOME). Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass graft surgery for patients with medically refractory myocardial ischemia and risk factors for adverse outcome with bypass. A Multicenter Randomized Trial. *JACC* 2001; 38:143-149.
 - 17) Morrison DA, Sethi G, Sacks J et al. and Investigators of the Department of Veterans Affairs. Percutaneous coronary intervention versus repeat bypass surgery for patients with medically refractory myocardial ischemia: AWESOME randomized trial and registry experience with post-CABG patients. *JACC* 2002; 40(11):1951-1954.
 - 18) Goy JJ, Kaufmann U, Goy-Eggenberger D et al. A prospective randomized trial comparing stenting to internal mammary artery grafting for proximal, isolated de novo left anterior coronary artery stenosis: the SIMA trial. Stenting vs. Internal Mammary Artery. *Mayo Clin Proc* 2000; 75:1116-23.
 - 19) Thiele H, Oettel S, Jacobs S, et al. Comparison of Bare-Metal Stenting With Minimally Invasive Bypass Surgery for Stenosis of the Left Anterior Descending Coronary Artery: A 5-Year Follow-up. *Circulation* 2005; 112:3445-3450.
 - 20) Lopes NH, Paulitsch F, Gois AF et al. Impact of number of vessels disease on outcome of patients with stable coronary artery disease: 5-year follow-up of the Medical, Angioplasty, and bypass Surgery Study (MASS). *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 2008; 33:349-354.
 - 21) Serruys PW, Ong AT, Morice MC. Arterial revascularisation therapies study part II—sirolimus-eluting stents for the treatment of patients with multivessel de novo coronary artery lesions. *EuroIntervention* 2005; 1:147-156.
 - 22) Hamm CW, Reimers J, Ischinger T, Rupprecht HJ, Berger J, Bleifeld W. A randomized study of coronary angioplasty compared with bypass surgery in patients with symptomatic multivessel coronary disease. German Angioplasty Bypass Surgery Investigation (GABI). *N Engl J Med* 1994; 331(16):1037-43.
 - 23) Veenhuyzen GD, Singh SN, McAreavey D, Shelton BJ, Exner DV. Prior coronary artery bypass surgery and risk of death among patients with ischemic left ventricular dysfunction. *Circulation* 2001; 104(13):1489-93.
 - 24) Graham MM, Ghali WA, Faris PD, Galbraith PD, Norris CM, Knudtson ML. Survival after coronary revascularization in the elderly. Alberta Provincial Project for Outcomes Assessment in Coronary Heart Disease (AP-PROACH). *Circulation* 2002; 105(20):2378-84.
 - 25) Alfieri O, De Servi S, D'Urbano. [The SYNTAX trial]. *M.G Ital Cardiol (Rome)* 2009; 10(10):633-7.
 - 26) Synnergren MJ, Ekroth R, Odén A, Rexius H, Wiklund L. Incomplete revascularization reduces survival benefit of coronary artery bypass grafting: role of off-pump surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 136(1):29-36.
 - 27) Mariani G, De Servi S, Dellavalle A et al. Complete or incomplete percutaneous coronary revascularization in patients with unstable angina in stent era: Are early and one-year results different? *Catheter Cardiovasc Interv* 2001; 54(4):448-53.
 - 28) Kawate R, Yamakido M, Nishimoto Y, Bennett PH, Hamman RF, Knowler WC. Diabetes mellitus and its vascular complications in Japanese migrants on the Island of Hawaii. *Diabetes Care* 1979; 2(2):161-70.
 - 29) Vigorita VJ, Moore GW, Hutchins GM. Absence of correlation between coronary arterial atherosclerosis and severity or duration of diabetes mellitus of adult onset. *Am J Cardiol* 1980; 46(4):535-42.
 - 30) Waller BF, Palumbo PJ, Lie JT, Roberts WC. Status of the coronary arteries at necropsy in diabetes mellitus with onset after age 30 years. Analysis of 229 diabetic pa-

- tients with and without clinical evidence of coronary heart disease and comparison to 183 control subjects. *Am J Med* 1980; 69(4):498-506.
- 31) Herzog CA, Ma JZ, Collins AJ. Long-term outcome of dialysis patients in the United States with coronary revascularization procedures. *Kidney Int* 1999; 56(1):324-32.
- 32) Hillis LD. Coronary artery bypass surgery: risks and benefits, realistic and unrealistic expectations. *J Investig Med* 1995; 43(1):17-27.

COMMENTO

L'articolo proposto affronta importanti punti di domanda che ancora oggi pongono un confronto fra cardiologi e cardiocirurghi sulla gestione del paziente con malattia coronarica multivasale. Il trattamento della malattia coronarica può servirsi sia della terapia medica sia della rivascolarizzazione la quale, a sua volta, si distingue in percutanea (PCI, percutaneous coronary intervention) e chirurgica mediante bypass aorto-coronarico (CABG, coronary artery bypass graft).

È opportuno premettere che nella malattia coronarica stabile il PCI non riduce il rischio di morte ed infarto miocardico quando aggiunto alla terapia medica ottimale, come dimostrato nello studio COURAGE (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation). Lo stato dell'arte nel confronto tra PCI e CABG è stato lo studio SYNTAX, studio prospettico, randomizzato, multicentrico, che ha comparato l'utilizzo di uno stent medicato (paclitaxel-eluting stent) con CABG, in pazienti con malattia coronarica trivasale e/o del TC, precedentemente non trattata. I ricercatori hanno mostrato una più alta incidenza di effetti maggiori cardiaci o cerebrovascolari a 12 mesi nei pazienti randomizzati a PCI (17.8% vs. 12.4% per CABG; $P = 0.002$), in gran parte a causa di una nuova successiva rivascolarizzazione per restenosi/riocclusione coronarica (13.5% vs. 5.9% per CABG; $P < 0.001$). A 12 mesi l'incidenza di morte e infarto miocardico erano simili nei due gruppi mentre l'ictus era più probabile nei pazienti con CABG (2.2 vs. 0.6% per PCI; $P = 0.003$).

In sintesi, i risultati finora ottenuti dai grandi trial clinici randomizzati dimostrano che, per quanto concerne il trattamento del TC, non ci sono differenze tra PCI e CABG per quanto riguarda la mortalità, mentre differenze statisticamente significative sono state riportate per gli eventi cerebrovascolari che sono aumentati con la chirurgia. Differentemente, la chirurgia è certamente vincente nei confronti dell'angioplastica per quanto riguarda la necessità di nuove rivascolarizzazioni, nonostante il gap esistente tra le due tecniche si sia fortemente ridotto con l'utilizzo degli stent medicati. Il ruolo sempre crescente della PCI con stenting nel trattamento delle stenosi del TC è dimostrato nelle modifiche apportate alle linee guida internazionali. Nelle linee guida ACC/AHA/SCA 2009, il trattamento percutaneo del tronco comune è dato in Classe III con un livello di raccomandazione C se il paziente è eleggibile per CABG, mentre in Classe IIb con livello di evidenza B per i pazienti non eleggibili per CABG o che presentano condizioni anatomiche che sono associate ad un basso rischio di complicanze peri-procedurali e condizioni cliniche che predicono un elevato rischio di complicanze chirurgiche.

Le condizioni angiografiche e cliniche che influenzano la scelta della PCI con stenting dovrebbero essere: a) lesioni ostiali o intermedie; b) lesioni distali anatomicamente sottoponibili a stenting con funzione ventricolare intatta; c) stenosi isolata del TC; d) condizioni di instabilità emodinamica con necessità di una rivascolarizzazione urgente: infarto acuto del miocardio, shock cardiogeno determinato dalla stenosi del TC o procedura di salvataggio; f) serie comorbilità: compromissione dello stato generale di salute, insufficienza renale, età avanzata, ridotta aspettativa di vita, precedente bypass chirurgico, anatomia coronarica inadatta alla rivascolarizzazione chirurgica; g) rifiuto del paziente della chirurgia. Le condizioni che invece dovrebbero richiedere il trattamento chirurgico sono: a) anatomia coronarica inadatta per lo stenting: calcificazione severa, tortuosità severa, occlusioni totali in altre coronarie maggiori (≥ 2), lesioni coronariche lunghe, multiple e diffuse, restenosi intrastent complessa inadatta per ripetere la procedura percutanea; b) funzione ventricolare seriamente compromessa; c) estesa patologia vascolare periferica inadatta per il posizionamento di un catetere guida o una pompa intra-aortica; d) controindicazioni alla terapia antiplastrina (aspirina, eparina e tienopiridine). Oggi vanno sempre più diffondendosi sul territorio italiano i centri cardiologici preposti a PCI primaria. Se da un lato questo rappresenta indiscutibilmente un importante traguardo nel trattamento della SCA, d'altro canto inevitabilmente pone questioni sull'appropriatezza della procedura in casi selezionati e sulla necessità irrogabile di predisporre sempre stand-by cardiocirurgico. L'articolo in questione e la relativa casistica esaminata mostrano uno spaccato di quanto avviene nelle nostre U.O. di cardiologia dove, come giustamente riferiscono gli AA., i pazienti con sindrome coronarica acuta vengono sempre più spesso indirizzati all'intervento di rivascolarizzazione percutanea, sebbene la severità delle lesioni coronariche dovrebbero assurgere al ruolo di 'indicatore' attendibile nella valutazione della severità della malattia, risultando così di importante ausilio nella scelta più opportuna di trattamento.

Sulla base dei trial oggi disponibili possiamo affermare che nei pazienti diabetici, il CABG è superiore rispetto alle metodiche percutanee. La diagnosi di diabete mellito dovrebbe pertanto farci automaticamente propendere verso la rivascolarizzazione chirurgica. Infatti è ormai acclarato che l'incidenza di restenosi è altamente variabile e si aggira ancora tra il 5% ed il 45% dei casi a seconda delle caratteristiche anatomiche delle lesioni coronariche e delle variabili cliniche dei pazienti trattati; è maggiore nelle lesioni lunghe, in vasi di piccolo calibro, nelle occlusioni ed appunto nei pazienti diabetici.

Negli Stati Uniti, la patologia del tronco comune resta un'indicazione assoluta al CABG, probabilmente anche per motivazioni di ordine medico-legale, mentre in Europa si eseguono molte più PCI sul tronco comune non protetto, tradizionalmente considerato una controindicazione alla PCI. Dobbiamo pertanto ancora fare riferimento alle linee-guida in quanto non abbiamo riferimenti più nuovi che ci autorizzino a modificare le indicazioni tradizionali al CABG e alla PCI. Il CABG rimane la terapia di scelta per i pazienti con malattia coronarica trivasale o con malattia del TC, in quanto il suo utilizzo, comparato con quello della PCI, si è tradotto in una minore incidenza dell'end-point combinato composto da eventi maggiori cardiovascolari o cerebrovascolari ad 1 anno. Nella casistica cosiddetta "di elezione" esistono invece altri fattori, quali le aspettative del paziente e della sua famiglia, aspetti sociali e aspetti legati all'esperienza locale del team di cardiologi interventisti e del team di cardiocirurghi, che fanno propendere di volta in volta verso una metodica piuttosto che verso l'altra, quando questa non viene assunta in emergenza. Penso infine che il medico non deve mai dimenticare di prendere in attenta considerazione le caratteristiche del singolo paziente per giungere a una decisione finale il più possibile equilibrata. D'altronde ritengo fondamentale una stretta collaborazione e la condivisione delle indicazioni cliniche, tra cardiologi e cardiocirurghi, soprattutto nei pazienti più complessi.

Tutto sull'Associazione, le finalità, l'organigramma, le attività editoriali, le news regionali e nazionali, i Congressi Nazionali e Internazionali sul nostro sito web

www.ancecardio.it



Cardiologia Italiana del Territorio



3 Ottobre 2011

Associazione

Consiglio Nazionale
Lettera del presidente
Lettera del segretario
Statuto
Regolamento
Iscrizione online
Forum

SICEX

Finalità
Organigramma

Attività

Nazionali e regionali
Update cardiologico

Giornale Italiano di Cardiologia Pratica



Comitato redazione
Ultimo numero
Norme redazionali

Notiziario ANCE



Comitato redazione
Ultimo numero
Norme redazionali

Congressi

Nazionali ed internazionali



Organigramma

News

- :: Curva J nelle sindromi coronariche acute
- :: Dabigatran: efficacia e sicurezza nei pazienti con FA anche se precedentemente trattati con VKA
- :: Terapia antipertensiva e cancro: cosa c'è di concreto?



XXI° CONGRESSO NAZIONALE ANCE

SORRENTO (NA), 20-23 ottobre 2011
HILTON SORRENTO PALACE

(pdf, 177 KB)

ASSEMBLEA SOCI ANCE

Hilton Sorrento Palace
21 OTTOBRE 2011

(doc, 67 KB)

CONGRESSO REGIONALE ANCE CAMPANIA

NAPOLI
7 OTTOBRE 2011
Sala Convegni CTO Napoli

NUMERI TELEFONICI SEDE VIA DORA

Centralino TEL. +39 - 06 94 35 4920
Segreteria Direzione TEL. +39 - 06 94 35 4924
Cell. 334.6931216
FAX. +39 - 06 94 35 4927

News

- :: Incredibile ma vero: associazione fra IMA e fratture osteoporotiche
- :: Dall'Ema restrizioni sull'antiaritmico dronedarone

News

Amici dell'ANCE

Archivio Soci

Segreterie

Segreterie regionali e provinciali
Contatti
ECM
Download documenti

Links

Società Nazionali
Società Internazionali
Siti Istituzionali
Motori di Ricerca
Riviste Scientifiche

Area download

Documenti
Linee Guida
Slides Book

Come iscriversi on-line >>>

Caso clinico >>>

Nuove strategie per la sostituzione percutanea della valvola aortica

New strategies for percutaneous aortic valve implantation

Anna Franzone, Mario De Laurentis, Marco Ferrone, Laura Scudiero, Giuseppe Carotenuto, Fabio Magliulo, Federica Ilardi, Federica Serino, Andreina Carbone, Emanuele Visco, Giovanni Esposito

Dipartimento di Medicina Clinica, Scienze Cardiovascolari ed Immunologiche Cattedra di Cardiologia, Università Federico II, Napoli

L'invecchiamento progressivo della popolazione occidentale ha favorito un costante aumento della prevalenza della stenosi valvolare aortica, oggi la valvulopatia più diffusa in Italia e nei paesi industrializzati. La sostituzione della valvola stenotica con protesi biologica attraverso intervento chirurgico è la procedura di elezione, ma è gravata da un rischio perioperatorio elevato, soprattutto in particolari condizioni: l'età avanzata e la presenza di comorbidità. Di conseguenza un numero cospicuo di pazienti non viene operato e la prognosi della malattia sintomatica è infausta con tasso di sopravvivenza a 5 anni basso. Attualmente è disponibile un nuovo approccio terapeutico, la TAVI (Trans-catheter aortic valve implantation) che per via percutanea o trans-apicale permette la sostituzione della valvola con una protesi biologica. Il primo intervento di sostituzione valvolare tramite TAVI è stato effettuato nel 2002 e da allora i perfezionamenti nella tecnica di impianto e nelle bioprotesi hanno permesso l'estensione della procedura ad un numero sempre crescente di pazienti. Al momento esistono due dispositivi con certificazione europea per l'impiego clinico nell'Unione Europea: la Edwards SAPIEN® valve (ESV) e Medtronic Corevalve ReValving® (MCV). Fino ad oggi, circa 10000 pazienti sono stati trattati con questa innovativa tecnica che ha rivoluzionato l'approccio terapeutico in campo valvolare.

Aortic stenosis is the most common valvular heart disease in the elderly with a growing up prevalence with the increasing aging of the population. Although surgical aortic valve replacement (AVR) is considered the gold standard for therapy, not all patients are able to profit from this technique because of high surgical risk. Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) is a new, innovative procedure that promises effective treatment for patients not suitable for surgical AVR. The acute success rate of this technique is now increasing up by the transfemoral approach and by the transapical approach. Moreover, mid-term follow-up shows promising clinical and functional results. This article reviews the methods of TAVI, the features of the devices and the results of international experiences.

(*It. J. Practice cardiol.* 3/2011) – <http://www.ancecardio.it>

Key words:
TAVI (Trans-catheter aortic valve implantation), Edwards Sapien Valve (ESV), Medtronic Core Valve (MCV).

@ 2011 ANCE
Ricevuto il 20/10/2010
Accettato il 22/02/2011

Corresponding author:

GIOVANNI ESPOSITO MD, PhD
VIA PANSINI 5,
80131 NAPLES ITALY
TEL: +39 081 746 2216
FAX: +39 081 746 2223
EMAIL: ESPOGIOV@UNINA.IT

INTRODUZIONE

La stenosi aortica (SA) costituisce la valvulopatia attualmente più comune nei paesi sviluppati con una prevalenza che aumenta con l'avanzare dell'età; tale patologia è riscontrata frequentemente negli anziani (5-7% della popolazione >65 anni) (1,2). Circa l'80% dei pazienti adulti con stenosi aortica valvolare sintomatica è di sesso maschile (3,4).

L'inizio dei sintomi è il momento cruciale nella storia della patologia valvolare e si associa ad un netto peggioramento della pro-

gnosi. Le curve di sopravvivenza, infatti, mostrano che l'intervallo tra l'esordio dei sintomi e la morte è di circa 2 anni nei pazienti con dispnea da sforzo, 3 anni in quelli con sincope e 5 anni in quelli con angina pectoris (5). Il trattamento della stenosi aortica è prevalentemente chirurgico in quanto, come ben noto, nella pratica clinica non esistono terapie mediche in grado di correggere la malattia valvolare. Pertanto la sostituzione valvolare aortica deve essere considerata la scelta terapeutica per tutti i pazienti anziani sintomatici e con evidenza di disfunzione ventricolare sinistra (6). L'inter-

Classe I	Classe II a	Classe II b	Classe III
1. Pazienti con stenosi aortica severa sintomatici per dispnea, sincope, angina (livello di evidenza B).	1. Pazienti con stenosi aortica moderata che devono essere sottoposti ad intervento chirurgico di rivascolarizzazione miocardica o ad intervento chirurgico sull'aorta o sulle altre valvole (livello di evidenza B).	1. Pazienti con stenosi aortica severa asintomatici ma con risposta anormale all'esercizio (sviluppo di sintomi o ipotensione asintomatica) (livello di evidenza C).	1. Il trattamento di sostituzione valvolare non è utile per prevenire la morte improvvisa in pazienti asintomatici con stenosi aortica che non possiedono le caratteristiche elencate all'interno delle classi IIa e IIb (livello di evidenza B).
2. Pazienti con stenosi aortica severa che devono essere sottoposti ad intervento chirurgico di rivascolarizzazione miocardica (livello di evidenza C).		2. Pazienti con stenosi aortica severa asintomatici se esiste un'alta probabilità di rapida progressione (età avanzata, grado di calcificazione e coronaropatia) (livello di evidenza C).	
3. Pazienti con stenosi aortica severa che devono essere sottoposti ad intervento chirurgico sull'aorta o sulle altre valvole (livello di evidenza C).		3. Pazienti che devono essere sottoposti ad intervento chirurgico di rivascolarizzazione miocardica e che hanno una stenosi aortica lieve quando c'è evidenza di possibile rapida progressione (livello di evidenza C).	
4. Pazienti con stenosi aortica severa e disfunzione ventricolare sinistra (frazione di eiezione <50%) (livello di evidenza C).		4. Pazienti asintomatici ma con stenosi aortica estremamente severa (area valvolare aortica <0.6 cm ² , gradiente medio >60 mmHg, velocità del jet trans valvolare >5.0 m/s) quando la stima del rischio operatorio è ≤1% (livello di evidenza C).	

Tabella 1: Indicazioni per il trattamento di sostituzione valvolare aortica (ACC/AHA 2006).

vento di sostituzione della valvola aortica è tecnicamente possibile a tutte le età, ma la decisione deve basarsi su molti aspetti, comprese le preferenze e le aspettative di vita del paziente. Le indicazioni alla sostituzione valvolare aortica dettate dalle linee guida dell'American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) sono riportate nella tabella 1 (7). La chirurgia valvolare aortica è stata praticata per la prima volta agli inizi degli anni 60'; inizialmente le valvole meccaniche erano le protesi maggiormente utilizzate (8). Negli ultimi 30 anni si è assistito ad un miglioramento delle tecniche chirurgiche e dei mate-

riali con conseguente miglioramento dei risultati ottenuti. I dati disponibili in letteratura evidenziano, negli anni, una riduzione del rischio chirurgico e delle complicanze immediate e a distanza ed un aumento della sopravvivenza (5). Ampi registri come quello proposto dalla Society of Thoracic Surgeons (STS) National Database riportano una mortalità ospedaliera, nell'anno 2007 del 3.4% per la sostituzione valvolare aortica isolata. Nella popolazione generale, la sopravvivenza complessiva dopo la sostituzione chirurgica della valvola aortica è del 75% a 5 anni, del 60% a 10 anni e del 40% a 15 anni (9). Ciononostante, per al-

meno il 33% dei pazienti sintomatici, con SA severa, l'intervento chirurgico tradizionale non viene preso in considerazione a causa dell'alto rischio operatorio connesso alla presenza di numerose comorbidità (10). Il rischio chirurgico è, infatti, funzione lineare dell'età e i benefici a medio e lungo termine della procedura possono essere attenuati, se non annullati, dalle comorbidità da cui questi soggetti sono frequentemente affetti. Le tecniche di impianto percutaneo di valvola aortica (Trans-catheter aortic valve implantation; TAVI) si configurano, in tale scenario, come un'alternativa valida e meno invasiva per tale tipologia di pazienti. Il primo impianto percutaneo di valvola aortica è stato realizzato nel 2002 a scopo compassionevole (8); i risultati furono soddisfacenti e l'utilizzo di tale procedura fu diffuso dapprima in Europa ed in Canada e poi negli USA. Da allora, la TAVI è stata destinata soprattutto a pazienti che, a causa dell'età molto avanzata e dell'elevato numero di comorbidità, presentano un rischio chirurgico considerato inaccettabile. L'utilizzo della TAVI come mezzo terapeutico per il trattamento della stenosi aortica richiede un'attenta valutazione preliminare dei pazienti. La selezione del paziente è infatti un momento fondamentale ai fini di un corretto risultato della procedura. La selezione richiede l'utilizzo di metodiche diagnostiche che consentono di definire la realizzabilità dell'impianto transcatetere di valvola aortica e che guidano la scelta della misura specifica: l'ecocardiografia, lo studio angiografico delle coronarie, dell'aorta e dei vasi periferici, l'Angio-TC (11, 12).

DISEGNO DELLE VALVOLE

Esistono attualmente due dispositivi approvati per l'impiego clinico nell'Unione Europea: la Medtronic CoreValve (MCV) (Figura 1) e l'Edwards Sapien Valve (ESV) (Figura 2).

Il sistema Corevalve ReValving System è una protesi costituita da uno stent di nitilolo auto espandibile (diametro di 22 mm o 26 mm) con lembi di pericardio porcino; nel dispositivo di ultima generazione (III generazione) il pericardio bovino è stato sostituito da quello porcino ed il sistema di rilascio 25 french (F) ha lasciato spazio ad uno a calibro ridotto 18F che permette di effettuare la procedura interamente con approccio percutaneo per via transarteriosa (succlavia o femorale) con paziente sveglio o sotto blanda sedazione (12).

La Edwards Sapien Valve è il secondo tipo di protesi disponibile. Il modello Edwards Sapien XT™ di III generazione utilizza uno stent in cromo cobalto (diametro esterno di 23 mm, 26 e 29 mm) con lembi di pericardio bovino.

Le caratteristiche di questa protesi sono il trattamento thermafix a cui è sottoposto il pericardio bovino in

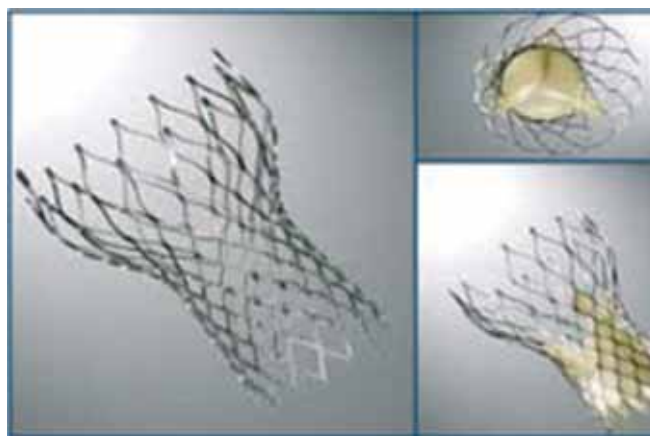


Figura 1: Valvola Aortica Transcatetere CoreValve

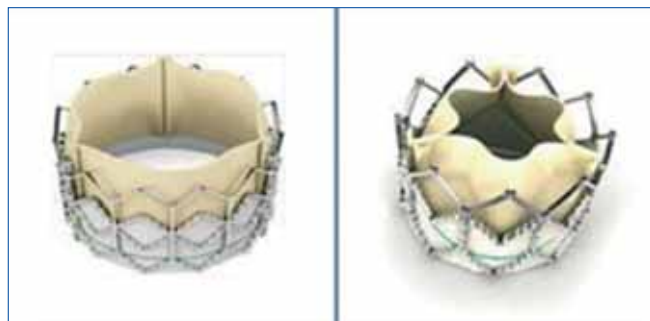


Figura 2: Valvola Aortica Transcatetere Edwards Sapien

grado di rallentare il processo di calcificazione (principale responsabile del deterioramento della valvola) ed il trattamento di anelring riservato allo stent che permette una migliore distribuzione delle forze radiali e quindi migliore tenuta. Inoltre, la tecnologia balloon-expanding per l'applicazione della Edwards Sapien XT™ assicura un ancoraggio migliore all'anulus della valvola rispetto ad una protesi self-expanding. La procedura di impianto di questa protesi può avvenire per via percutanea e trans apicale (13, 14).

I risultati del trial PARTNER, riportati di recente sul *New England Journal of Medicine*, hanno dimostrato l'efficacia e la sicurezza a medio-lungo termine di tale opzione terapeutica per i pazienti anziani che presentano una sintomatologia severa (15).

COMPLICANZE PROCEDURALI

I dati resi noti recentemente circa le complicanze che si possono sviluppare durante una procedura di impianto percutaneo di valvola aortica hanno riporta-

to un'incidenza di queste del 15-20% circa. Le complicanze sono relative a: accesso vascolare, posizionamento e rilascio della valvola, blocco cardiaco, stroke periprocedurale, insufficienza renale acuta postprocedurale (16).

Riguardo l'accesso vascolare, le complicanze quali dissezione dell'asse aorto-iliaco-femorale, perforazione o rottura arteriosa ed ematoma inguinale o retroperitoneale sono da imputare soprattutto al calibro dei sistemi di rilascio delle protesi; in passato venivano usati sistemi di dimensioni maggiori o uguali a 25 F, oggi, invece, con l'avanzamento tecnologico sono disponibili sistemi di calibro 18 F che hanno portato ad una significativa riduzione di questa complicanza (16). Un modo per ridurre le complicanze è l'utilizzo del ProStar XL 10F, sistema indicato per la chiusura del sito di accesso dell'arteria femorale comune che ha la funzione di ridurre il tempo di emostasi nei pazienti che hanno subito le procedure di cateterismo (Figura 3). In merito alla fase operatoria di posizionamento e rilascio della valvola, sono varie le complicanze a cui si può andare incontro; alcune di queste sono rappresentate dalla dissezione dell'aorta ascendente, dal danneggiamento della valvola mitrale, dall'ostruzione di una coronaria, dalla perforazione/rottura del ventricolo sinistro e da una insufficienza aortica di grado severo (16). Grave è la complicanza rappresentata dal blocco cardiaco completo, il quale ha un tasso di incidenza dell'8% in tali interventi di impianto valvolare; la causa si identifica con la lesione del tratto di efflusso del ventricolo sinistro e del setto interventricolare, i quali rappresentano la sede dei tessuti di conduzione dell'impulso elettrico a livello atrio-ventricolare (16). Notevole rilevanza assume l'incidenza di stroke che si verifica durante le procedure d'impianto in circa il 10% dei casi (16). Per tale motivo l'anticoagulazione è necessaria durante tutta la procedura, così come la doppia antiaggregazione piastrinica postprocedurale che viene raccomandata per un tempo variabile tra 3 e 6 mesi. Infine, per quanto riguarda l'insufficienza renale acuta postprocedurale, c'è da segnalare un'incidenza di tale complicanza che oscilla tra il 6-28%, che comporta la necessità di una terapia sostitutiva renale nell'1-7% dei casi. Questi dati fanno pensare all'insufficienza renale come una delle complicanze più frequenti e severe riguardanti la TAVI (16). Alcune misure preventive quali la somministrazione di minori quantità di mezzo di contrasto ed il controllo della pressione arteriosa potrebbero rappresentare valide strategie al fine del miglioramento di tali risultati (11).

RISULTATI TAVI

Attualmente, le indicazioni per procedere all'impianto transcateretere della valvola aortica sono basate



Figura 3: ProStar XL. Dispositivo di chiusura per emostasi femorale

sulla valutazione sia dei rischi dell'intervento sia dei vantaggi dello stesso. Le indicazioni che giustificano l'intervento nei pazienti con una stenosi aortica di grado severo sono impostate sulla valutazione delle conseguenze fisiopatologiche che risultano dalle alterazioni emodinamiche presenti nella valvulopatia aortica (12). Devono essere valutate anche le probabilità di sviluppo di morbilità o di mortalità in seguito all'intervento stesso, e le possibili complicanze sia intra- che post-operatorie. Oltre a ciò, devono essere prese in considerazione sia l'effettiva esigenza o meno del soggetto di essere sottoposto alla procedura sia la verifica di un concreto miglioramento della qualità di vita attraverso dei questionari (12). Inoltre la sintomatologia del soggetto è un indicatore di fondamentale importanza nella valutazione alla sostituzione valvolare transcateretere (17, 18). In definitiva è stato attestato che la TAVI, rispetto alla terapia medica o alla chirurgia tradizionale, in gruppi selezionati di pazienti, apporta effettivamente dei vantaggi al paziente sia dal punto di vista della prognosi operatoria che dal punto di vista della qualità di vita (19-22). Promettenti si sono rivelati i risultati preliminari del trial PARTNER, i quali sono stati pubblicati di recente sul *New England Journal of Medicine*: un totale di 358 pazienti affetti da stenosi aortica di grado severo suddivisi in due gruppi, dei quali uno (179 pazienti) sottoposto a TAVI e l'altro (179 pazienti) destinato a terapia medica standard (14). A distanza di un anno, nel gruppo sottoposto a TAVI è stato osservato un tasso di mortalità per tutte le cause del 30,7% a differenza del gruppo che assumeva una terapia standard in cui il tasso di mortalità per tutte le cause era del 50,7%; il tasso di mortalità per cause cardiovascolari era del 20,5% nel gruppo TAVI contro il 44,6% nel gruppo terapia standard. A distanza di 30 giorni, la TAVI rispetto alla terapia medica standard era associata ad una più alta incidenza di stroke (5% vs 1,1%) e di

complicanze cardiovascolari (16,2% vs 1,1%); tali risultati sono stati confermati anche dopo 1 anno di follow-up (stroke 7,8% vs 3,9%, complicanze cardiovascolari maggiori 16,8% vs 2,2%). In definitiva, il dato rilevante è che il trattamento mediante TAVI, rispetto alla sola terapia medica standard, riduce significativamente i tassi di mortalità, malgrado il riscontro di una più alta incidenza di stroke e di complicanze cardiovascolari (14).

PROSPETTIVE FUTURE DEL TRATTAMENTO VALVOLARE AORTICO

L'impianto percutaneo della valvola aortica fornisce una valida opzione terapeutica per i pazienti anziani che presentano una sintomatologia severa; inoltre i tassi di complicanze sembrano essere accettabili considerando l'età avanzata e le frequenti comorbidità dei pazienti trattati (23). Tuttavia, prima di considerare una possibile espansione di questa tecnica in futuro, dovrebbero essere elaborati dati aggiuntivi in grado di fornire ulteriori certezze. I margini di miglioramento sono ampi considerato che i risultati attuali riflettono l'esperienza di un numero limitato di casi (23). Alcuni studi recenti (10) riportano i possibili miglioramenti da apportare in futuro alla tecnologia delle valvole transcateretere, come la creazione di lembi valvolari più piccoli e sottili, il disegno di introduttori capaci di superare più agevolmente le tortuosità anatomiche, la realizzazione di valvole che possano essere riposizionate dopo un'errata collocazione in situ, la messa a punto di materiali che permettano un'adesione stretta con la superficie circostante, il disegno di una vasta gamma di diametri valvolari e la creazione di materiali non trombogenici (10). Attualmente sono state sviluppate nuove protesi valvolari (Direct Flow, Lotus Valve, Perceval Valve, Aor TX Valve) ancora non disponibili per uso clinico, alcune delle quali sono già state testate in un numero limitato di pazienti mentre altre sono in fase di sperimentazione su animali (23).

CONCLUSIONI

Nella pratica clinica l'indicazione alla sostituzione valvolare aortica può costituire una sfida per il cardiologo, in quanto accanto ad alcuni punti certi esistono aree di complessità clinica dove la scelta per la terapia medica o chirurgica deve essere ben ponderata caso per caso. La stenosi aortica è una patologia la cui incidenza è in costante aumento, soprattutto per l'allungamento della vita media delle popolazioni dei paesi industrializzati ma anche per una più frequente diagnosi per mezzo dell'uso esteso dell'ecocardiografia (6). Stabilito che non esiste una terapia farmacologica

in grado di apportare buoni risultati, la sostituzione valvolare aortica deve essere considerata la scelta terapeutica per tutti i pazienti anziani in cui la sintomatologia ingravescente condizioni negativamente lo stile di vita (6). Gli eccellenti risultati a lungo termine della sostituzione valvolare aortica percutanea, anche e soprattutto nell'anziano, hanno portato a definire questa soluzione terapeutica come un vero e proprio successo medico (17). Tali risultati, anche se parziali, suggeriscono la possibilità di un futuro molto promettente per quanto concerne tale procedura, che in prospettiva si candida a diventare la strategia terapeutica dominante nel campo delle patologie valvolari.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Jung B, Baron G, Butchart EG, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J* 2003; 24:1231-43.
- 2) Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet* 2006; 368:1005-11.
- 3) Bonow RO, Carabello B, de Leon AC Jr, et al. ACC/AHA Guidelines for the management of patients with valvular heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:1486.
- 4) Cannegieter SC, Torn M, Rosendaal FR. Oral anticoagulant treatment in patients with mechanical heart valves: How to reduce the risk of thromboembolic and bleeding complications. *J Intern Med* 1999; 245:369.
- 5) Levinson GE, Alpert JS. Aortic stenosis. *Valvular Heart Disease* 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2000, 183-211.
- 6) Bonow RO, Carabello BA, de Leon AC, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients With Valvular Heart Disease). *Circulation* 1998; 98: 1949-84.
- 7) Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, et al. 2008 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease). Endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1-142.
- 8) Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, et al. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation* 2002; 106:3006-8.
- 9) Brown JM, O'Brien SM, Wu C, Sikora JA, Griffith BP, Gammie JS. Isolated aortic valve replacement in North America comprising 108 687 patients in 10 years: changes in risks, valve types, and outcomes in the Society of Thoracic Surgeons National Database. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 137: 82-90.
- 10) MacDonald I, Pasupati S. Transcatheter aortic valve implantation: know the differences between the currently available technologies. *Eur Heart J* 2010; 31: 1663-1665.

- 11) Tops LF, Wood DA, Delgado V, et al. Noninvasive evaluation of the aortic root with multislice computed tomography: implications for transcatheter aortic valve replacement. *JACC Cardiovasc Imaging* 2008; 1: 321-30.
- 12) Chiam PT, Ruiz CE. Percutaneous transcatheter aortic valve implantation: Evolution of the technology. *Am Heart J.* 2009 Feb; 157 (2): 229-42.
- 13) Haberthür D, Lutter G, Appel M, et al. Percutaneous aortic valve replacement: valvuloplasty studies in vitro. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2010 Sep 16.
- 14) Leon MB, Smith CR, Mack M, et al. Transcatheter Aortic-Valve Implantation for Aortic Stenosis in Patients Who Cannot Undergo Surgery. 2010 Oct 21; 363 (17): 1597-607.
- 15) Baranowski J, Ahn H, Freter W, et al. Echo-guided presentation of the aortic valve minimises contrast exposure in transcatheter valve recipients. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2010 Sep 7.
- 16) Gotzmann M, Mügge A, Bojara W. Transcatheter aortic valve implantation for treatment of patients with degenerated aortic bioprostheses - valve-in-valve technique. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2010 Dec 1; 76 (7):1000-6.
- 17) Carabello BA. Timing of valve replacement in aortic stenosis. Moving closer to perfection. *Circulation* 1997; 95: 2241-3.
- 18) Braunwald E. On the natural history of severe aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 1018-20.
- 19) Stefano PL, Oppizzi M, Alfieri O. Stenosi aortica severa asintomatica: intervento chirurgico sempre? Il parere del chirurgo. *Ital Heart J Suppl* 2001; 2: 1224-30.
- 20) Blitz LR, Gorman M, Herrmann HC. Results of aortic valve replacement for aortic stenosis with relatively low transvalvular pressure gradients. *Am J Cardiol* 1998; 81: 358-62.
- 21) Connolly HM, Oh JK, Schaff HV, et al. Severe aortic stenosis with low transvalvular gradient and severe left ventricular dysfunction. Result of aortic valve replacement in 52 patients. *Circulation* 2000; 101: 1940-6.
- 22) Powell DE, Tunick PA, Rosenzweig BP, et al. Aortic valve replacement in patients with aortic stenosis and severe left ventricular dysfunction. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1337-41.
- 23) Zahn R, Gerckens U, Grube E. Transcatheter aortic valve implantation: first results from a multi-centre real-world registry. *Eur Heart J.* 2010 Sep 23.

COMMENTO

Il lavoro è pertinente al nostro giornale. È un prezioso aggiornamento per il medico di famiglia e per il cardiologo del Territorio. Affronta con metodo le indicazioni ed i risultati di questo trattamento non chirurgico di sostituzione della valvola aortica per via percutanea che come riferisce nelle premesse lo studio PARTNER è indicata nei pazienti anziani, sintomatici, con molte comorbidità, cioè ad alto rischio con controindicazione alla chirurgia. Un solo commento alla 'esaustiva' descrizione della metodica, tratta dall'ACC.

Ma quanto ci costa la TAVI nei pazienti non operabili e portatori di stenosi valvolare aortica severa sintomatica? Ecco la risposta: all'ACC 2011 a New Orleans il Dr. Reynolds (Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, MA) ha esposto i dati di costi relativi all'impianto di TAVI della coorte B dello studio PARTNER.

Una procedura di TAVI costa circa 42.806 + 15.206 dollari (mediana: 38.706) che diventano 78.540 se si aggiungono le spese di degenza (ICU e degenza: 30.756 dollari) e le spese per il personale (4.978 dollari). I costi si abbattano nei mesi successivi tuttavia, soprattutto per quanto riguarda le riospedalizzazioni dei pazienti (molto meno nel gruppo TAVI). I costi nel follow up nel gruppo TAVI sono risultate di circa 23.000 dollari per paziente inferiori rispetto al gruppo standard care, dato questo che non consente, almeno nel primo anno di "spalmare" una così alta spesa iniziale legata alla procedura.

Ecco in fine alcune considerazioni:

1. *Se è vero (e le statistiche in letteratura lo affermano) che quando un pz. affetto da stenosi aortica diventa sintomatico (dispnea, angor, sincope) la massima sopravvivenza non supera i 5 anni, è auspicabile ed anche doveroso che la diagnosi sia fatta possibilmente in tempi molto più precoci e ciò è possibile estendendo maggiormente la diagnostica ecocardiografica a fasce più estese di pz., operando un controllo più frequente nei portatori di valvulopatia aortica in fase evolutiva: ciò al fine di non sottrarre la possibilità di un intervento tradizionale a chi, operato in tempo utile, potrebbe giovare dell'intervento tradizionale che presenta tuttora una prognosi migliore, atteso che circa 1 pz. su 3 non viene ammesso all'intervento chirurgico tradizionale per il rischio operatorio eccessivamente elevato in età senile*
2. *E' ancora significativamente elevato il rischio di stroke nei pazienti. trattati con questa tecnica : tuttavia in futuro l'ulteriore perfezionamento della stessa ed l'eventuale miglioramento dei materiali impiegati potrebbero ridurre tale rischio*
3. *I dati preliminari sono certamente incoraggianti ma attendono conferma da numeri più ampi*
4. *È lecito tuttavia esprimere tuttora una riserva perché se è vero che la prognosi dei pz. non operati è infausta entro 5 anni dalla comparsa della sintomatologia clinica conclamata, tuttavia non conosciamo ancora bene quale sia la prognosi nel tempo (superiore ai 5 anni ?) su casistiche più ampie dei pazienti sottoposti a TAVI*

Concludendo, la TAVI, stando alla valutazione dei costi, risulta essere una strategia di trattamento della stenosi aortica più onerosa ma che consente una aspettativa di vita maggiore nei pazienti giudicati inoperabili. Ma non c'è prezzo per una vita.

Decesso per dissezione dell'aorta in una donna gravida: un complesso caso giudiziario

An aortic dissection death in pregnancy: a complex legal case

Riccardo Guglielmi*, **Sirio Simplicio****, **Massimo Piccioni*****, **Stefano Castaldo******,
Antonio Cristiano*****, **Matteo Di Biase*******

* Responsabile Attività Cardiologiche Ambulatoriali -U.O. Cardiologia I, Azienda Ospedaliero Universitaria Policlinico di Bari

** Medico Legale - Dottorato in cardiologia, Bari

*** Coordinatore Generale Nazionale Medico-Legale INPS

**** Coordinatore Regione Campania Medico-Legale INPS

***** Responsabile U.O. D. Medicina dello Sport ASL NA2 Nord

***** Direttore di Cardiologia, Università di Foggia

Una complessa vicenda giudiziaria fornisce lo spunto per una riflessione su un caso di dissezione dell'aorta. Il procedimento ha visto il coinvolgimento di numerose figure professionali che sono intervenute nell'assistenza di una donna gravida giunta in ospedale con sintomatologia aspecifica per dissezione e deceduta il giorno seguente, perdendo il nascituro. Dopo numerose fasi processuali, è stato chiesto di chiarire la posizione di un cardiologo chiamato in consulenza e che avrebbe ipoteticamente potuto decidere, sulla base di un eventuale esame ecocardiografico, sulla necessità di intervento chirurgico d'urgenza.

A 37 year old pregnant women came to our observation with an only back dorsal pain considered a non-specific symptom for cardiovascular cause but, unfortunately, she died the day after with her child for aortic dissection rupture. Into the consequent judiciary case many medical personnel were convolved also the cardiologist consultant. Clinical, pathological and legal aspects of an aortic thoracic dissection death in pregnancy were analyzed.

(It. J. Practice cardiol. 3/2011) - <http://www.ancecardio.it>

Key words:
dissezione aortica,
gravidanza, decesso,
ecocardiografia,
cardiologia forense

@ 2011 ANCE
Ricevuto il 15/04/2011
Accettato il 26/06/2011

Corresponding author:

RICCARDO GUGLIELMI
CARDIOLOGIA I -
AZIENDA O.U. POLICLINICO
PIAZZA G. CESARE
70124 BARI
TEL. 360963003
E MAIL:
DOTT.GUGLIELMI@GMAIL.COM

Dopo 5 anni di processo ed indagini sul decesso di una giovane paziente al nono mese di gravidanza, la presente vicenda giudiziaria è giunta alla nostra osservazione poiché, poco prima dell'archiviazione per non sussistenza del reato di omicidio colposo, restava da chiarire la posizione di un ultimo sanitario coinvolto nei fatti: lo specialista cardiologo chiamato come consulente nel corso di un breve ricovero conclusosi con decesso.

In particolare, si sono succedute indagini della Procura della Repubblica di Trani comprensive di accertamento autoptico giudiziario, diverse udienze dinnanzi al GIP con le prime assoluzioni, ripetuti tentativi dei consulenti della presunta parte offesa volti ad addossare ai sanitari la responsabilità dell'evento e conseguenti ripetute ri-

chieste da parte dei Magistrati di Consulenze Tecniche d'Ufficio (anche in equipe pluridisciplinari) con integrazioni, chiarimenti e comparizioni in aula per dibattimento.

Procedendo per ordine, nella mattina del 15/1/06, una paziente (S.E.) di anni 37 gravida alla 36° settimana si presentò al P.S. dell'ospedale di Andria accusando dorsalgia infrascapolare. Rifiutata l'esecuzione di indagini radiologiche e ricovero, come da verbale di relazione di PS, la paziente fu dimessa con prescrizione di tachipirina e indicazione di far ritorno al nosocomio in caso di persistenza della sintomatologia. A distanza di circa 4 ore, la sig.ra paziente si presentò all'ospedale di Barletta, lamentando la medesima sintomatologia. Furono eseguite le indagini di routine e disposte

consulenze specialistiche, cardiologica ed ortopedica. Le indagini eseguite deposero per normalità dei reperti.

Al termine di tutte queste indagini, la paziente fu ricoverata nell'U.O. di ginecologia con diagnosi di "cervico-dorsalgia in gravida alla 36° settimana". Nel corso della degenza furono eseguiti esami ecocardiografici ed una consulenza cardiologica, che risultarono nella norma. La mattina successiva, alle ore 6.25, la sig.ra S.E. ebbe un arresto cardiaco improvviso associato a bradicardia fetale (circa 60b/m). L'intervento dei sanitari del reparto, del rianimatore, dei reperibili di sala operatoria, non condusse a miglioramento clinico. Nonostante le manovre rianimatorie il decesso fu dichiarato alle ore 7.20.

Nel corso dei precedenti accertamenti peritali, le numerose CTU (3) hanno univocamente concluso per una causa della morte ascrivibile ad una dissecazione della parete dell'aorta con profuso sanguinamento mediastinico e shock emorragico. Questi dati, nonostante le "incursioni" dei CC.TT. di parte, hanno portato all'archiviazione della posizione dei sanitari, ad eccezione di quella ancora da chiarire dello specialista cardiologo, intervenuto come consulente a metà della vicenda, al quale un illustre consulente imputava la responsabilità di non essere giunto ad una diagnosi precoce di dissezione aortica, attraverso l'esecuzione di un esame ecocardiografico, che avrebbe potuto indirizzare verso la sala operatoria ed avrebbe anche potuto salvare il nascituro. Per tale ultimo motivo il GIP ha rinviato la vicenda al P.M. che ci ha sottoposto i seguenti quesiti: *"Accerti il CTU – ai sensi dell'art.116cpp e come richiesto dal GIP nella motivazione del provvedimento di archiviazione, che al contempo dispose l'invio degli atti alla Procura per l'iscrizione del dott. L.G. quale indagato per art.589cp – previo studio accurato della cartella clinica e di tutte le CTU effettuate: 1) Diagnosticabilità della patologia; 2) Nesso eziologico tra le eventuali omissioni e l'esito infausto per la madre e per il feto. In particolare, accerti se sussista responsabilità per negligenza – imperizia – imprudenza – previa evidenziazione del predetto nesso etiologico – da parte del medico indagato. Quant'altro necessario a fini di giustizia"*.

Nel corso delle operazioni peritali è stata esaminata la documentazione sanitaria: primo e secondo verbale di PS, cartella clinica della Divisione di Ginecologia con allegati es. di laboratorio, tracciato ECG, consulenza ginecologica, consulenza cardiologica e tracciati ecocardiografici. Assieme a questi, erano presenti elaborati peritali con autopsia di due docenti di Medicina Legale dell'Università di Foggia, del 18-01-06, CTU di un docente della Sapienza di Roma dell'08-01-07, CTU multidisciplinare composta da Medico Legale, Ginecologo e Chirurgo Generale dell'Università di Bari del 14-01-08 e 3 CTP di

parte del 2006, 2007 e 2008 a firma di un Docente di Medicina Legale ed un Ginecologo. È stata esaminata, poi, con particolare attenzione la consulenza cardiologica eseguita durante il ricovero; quest'ultima riporta quanto segue.

- "Dati clinici: riferisce dolore al dorso da stamane; la pz. è già stata al PS di Andria come da ref.1339. Prescritto sciroppo di tachipirina.
- Diagnosi di accettazione: dorsalgia in gravida al 9°mese.
- Anamnesi: nega sintomi e/o patologie cardiovascolari; paziente al nono mese; riferisce da stamane comparsa di dolore trafittivo rachideo dorsale.
- Obiettività, toni ritmici, pause libere; P.A. 120/80 mmHg; ECG negativo.
- Terapia: vm. cons. ginecologo".

LE VALUTAZIONI DI CARDIOLOGIA FORENSE

Dallo studio approfondito della documentazione innanzi elencata è stato possibile ricostruire l'iter clinico della sig.ra S.E. e stabilire (come in precedenza supportato dall'esame autoptico) che la causa della morte fu secondaria a dissecazione della parete dell'aorta di tipo A e relativo profuso sanguinamento mediastinico. Tale perdita ematica condusse a shock emorragico con decesso della paziente ed, in tempi rapidi, del feto [1,3,6].

Al tavolo autoptico era stato riscontrato voluminoso coagulo ematico del peso di circa 1800 gr. e di dimensioni 21 x 27 x 7 cm. a stampo riprodotto la forma della loggia pleurica omolaterale con segni delle impronte costali (Fig.1).

Nulla da segnalare a carico di trachea ed esofago. A circa 1 cm. Caudalmente rispetto all'origine dei sinifoni carotidei era presente la lacerazione intima di forma irregolare di circa 1,5 cm. (Fig. 2)



Figura 1: Coagulo ematico



Figura 2: La lacerazione rispettava il piano valvolare

La dissezione interessava l'origine, l'arco, la porzione discendente, sino ad interrompersi a livello addominale dell'aorta stessa (Fig.3). Il cavo pleurico conteneva 50 cc di liquido ematico.

All'esame istologico il miocardio ed il microcircolo apparivano integri. La parete aortica appariva caratterizzata da netta dissezione della tunica media ad opera di una fitta presenza eritrocitaria che scompaginava completamente i piani stessi (Fig.4).

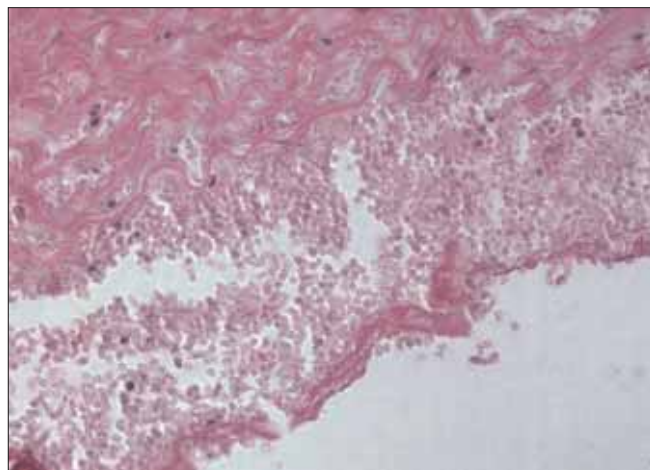


Figura 4: Esame istologico della parete aortica

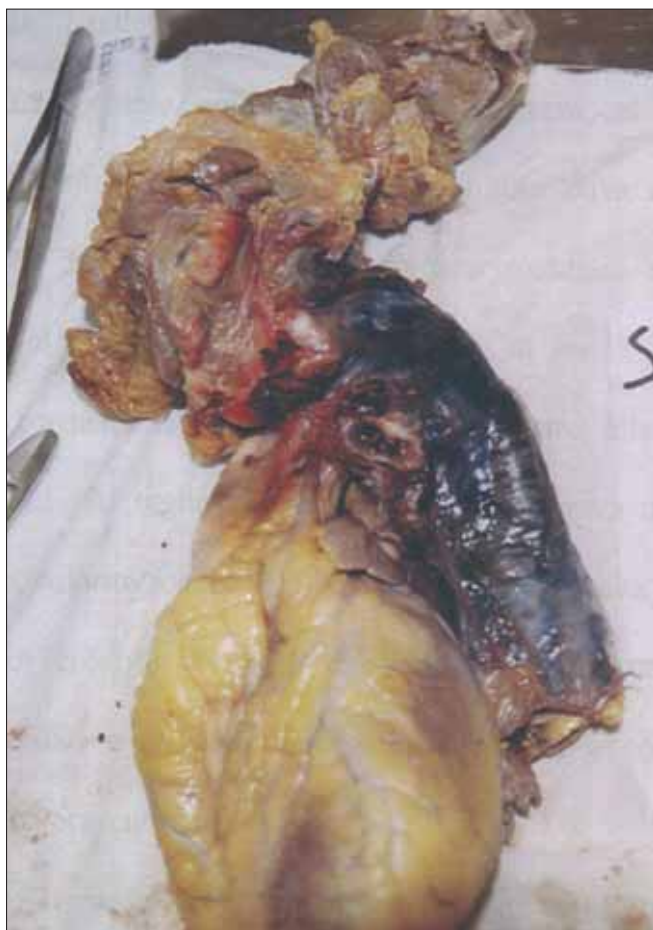


Figura 3: Blocco mediastinico

È rimasta da stabilire la diagnosticabilità di tale patologia attraverso la consulenza cardiologica effettuata in corso di ricovero e, di conseguenza, gli eventuali profili di responsabilità in termini di negligenza, imperizia o imprudenza del cardiologo L.G.; in particolare, inoltre, era stata prospettata l'opportunità di approfondire l'iter diagnostico attraverso l'esecuzione di una ecocardiografia.

È bene innanzitutto ricordare che la dissecazione aortica è una condizione causata dalla formazione di una raccolta ematica all'interno delle tonache dell'arteria aorta, rottura della parete intimale e conseguente distacco degli strati della parete del vaso, solitamente tonaca media ed adventizia. L'evoluzione può essere rappresentata da fessurazione del vaso con spandimento emorragico nella cavità mediastinica o addominale e decesso rapido o, meglio, immediato (Fig. 5). L'approccio terapeutico è essenzialmente chirurgico, altamente specialistico, ma la percentuale di mortalità resta estremamente elevata [5,22].

Tornando al tema della diagnosticabilità, invece, si ricorda che la sintomatologia è rappresentata da intenso dolore, improvviso in sede toracica anteriore e/o posteriore, spesso addominale con irradiazione al collo, nuca, arti inferiori e stato di shock. I sintomi la-

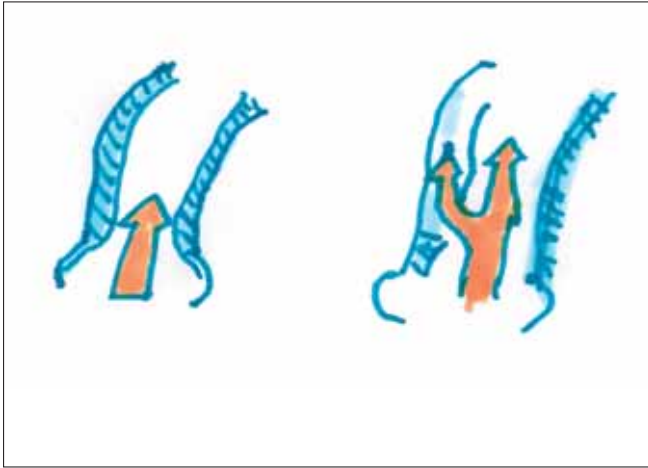


Figura 5: Flusso ematico in aorta normale e dissecata

Tabella per cumulo ed ascrivibilità degli indicatori di rischio clinico

	minore	mm	Intermedio
m	m	I	I
I	I	Maggiore	M

Riccardo Guglielmi- Siro Semplicio 6/2/2011

Figura 6: Tabella di cumulo dei fattori di rischio clinico

mentati dalla sig.ra S.E., nel corso delle giornate del 15 e 16.1.06, sono stati esclusivamente dolori cervicali e dorsali. Dinnanzi a tale genericità ed aspecificità sintomatologica, e all'assenza di rilevanti dati all'esame obiettivo ed alla negatività degli esami biochimici e strumentali (ECG ed es. lab), occorre che un cardiologo chiamato in consulenza tenga presente gli eventuali fattori di rischio di ciascun paziente. Nel caso di specie, l'ipertensione arteriosa è rimasta assente dall'indagine anamnestica e soprattutto durante le settimane di gravidanza; non può essere considerata malattia ipertensiva il riscontro di 155 mmHg di massima con normale valore di minima, riscontrato presso il PS di Andria. L'anamnesi è risultata negativa per preesistenza di quadri patologici conclamati, uso di sostanze stupefacenti, cocaina, sdr. di Marfan o sdr. di Ehler-Danlos, Noonan e Turner, collagenopatie, lue, mancanza di medio necrosi cistica idiopatia all'esame istologico. Tutti questi fattori di rischio per la dissezione aortica, si ripete, sono stati assenti nel caso in analisi, ad eccezione dello stato di gravidanza [4]. La dissecazione aortica, in ogni modo, rappresenta una rarissima evenienza durante la gravidanza, la cui eziopatogenesi rimane a tutt'oggi sconosciuta. L'aumento della gittata cardiaca, invocata in letteratura come causa dei rarissimi casi di dissezione negli ultimi tre mesi della gravidanza, è una condizione frequente non solo in tante altre patologie, anemia, ipertiroidismo, morbo di Paget, ma anche in situazioni di perfetto benessere come l'esercizio fisico; dovrebbero essere ipotizzate alterazioni ultrastrutturali o dell'istochimica, alterazioni della cinetica enzimatica delle metalloproteasi, delle pareti delle aorte dissecate.

L'elencazione di questi fattori di rischio richiama quanto già proposto in un recente lavoro sul giudi-

zio di operabilità espresso dal consulente cardiologo, edito su questa rivista, sintetizzabile attraverso la tabella di cumulo Guglielmi-Semplicio, 2011 (Fig. 6) [2,7]

Ciò posto, appare utile segnalare che la letteratura scientifica attribuisce una estrema difficoltà diagnostica a tale quadro morboso (l'80% dei casi è diagnosticato solo in sede autoptica). La paziente, per di più, giunse all'osservazione dei sanitari in uno stato di completo benessere, in assenza di compromissione dello stato generale e cardiovascolare in particolare, con semplice dolore cervico-dorsale in soggetto al nono mese di gravidanza. Tale sintomo algico cervico-dorsale, solo in coesistenza di segni semeiotici e clinici cardiovascolari, avrebbe potuto aprire la strada ad un'amplissima gamma di situazioni cliniche miocardiche, pericardiche, aortiche, polmonari e forse gastrointestinali. La sola sintomatologia lamentata polarizzava l'orientamento diagnostico verso una patologia muscoloscheletrica o neuropsicologica. Risultato risolutivo, poi, il seguente algoritmo diagnostico per una dissezione aortica, che muove da evidenze completamente assenti nella fattispecie (Fig. 7) [5,6,22].

Infine, si osserva che la più volte invocata esecuzione di un esame ecocardiografico rappresenta, per la pratica clinica, un'indagine di non agevole attuazione che non può essere disposto per ogni paziente che lamenti una generica ed aspecifica sintomatologia algica cervico-dorsale, addirittura in assenza di dati obiettivi, strumentali o fattori di rischio specifici che potessero ricondurre il quadro ad un'origine cardiovascolare.

L'esame ecocardiografico mono-bidimensionale color doppler è considerato un esame di secondo livello cardiologico, che andrebbe richiesto con ap-

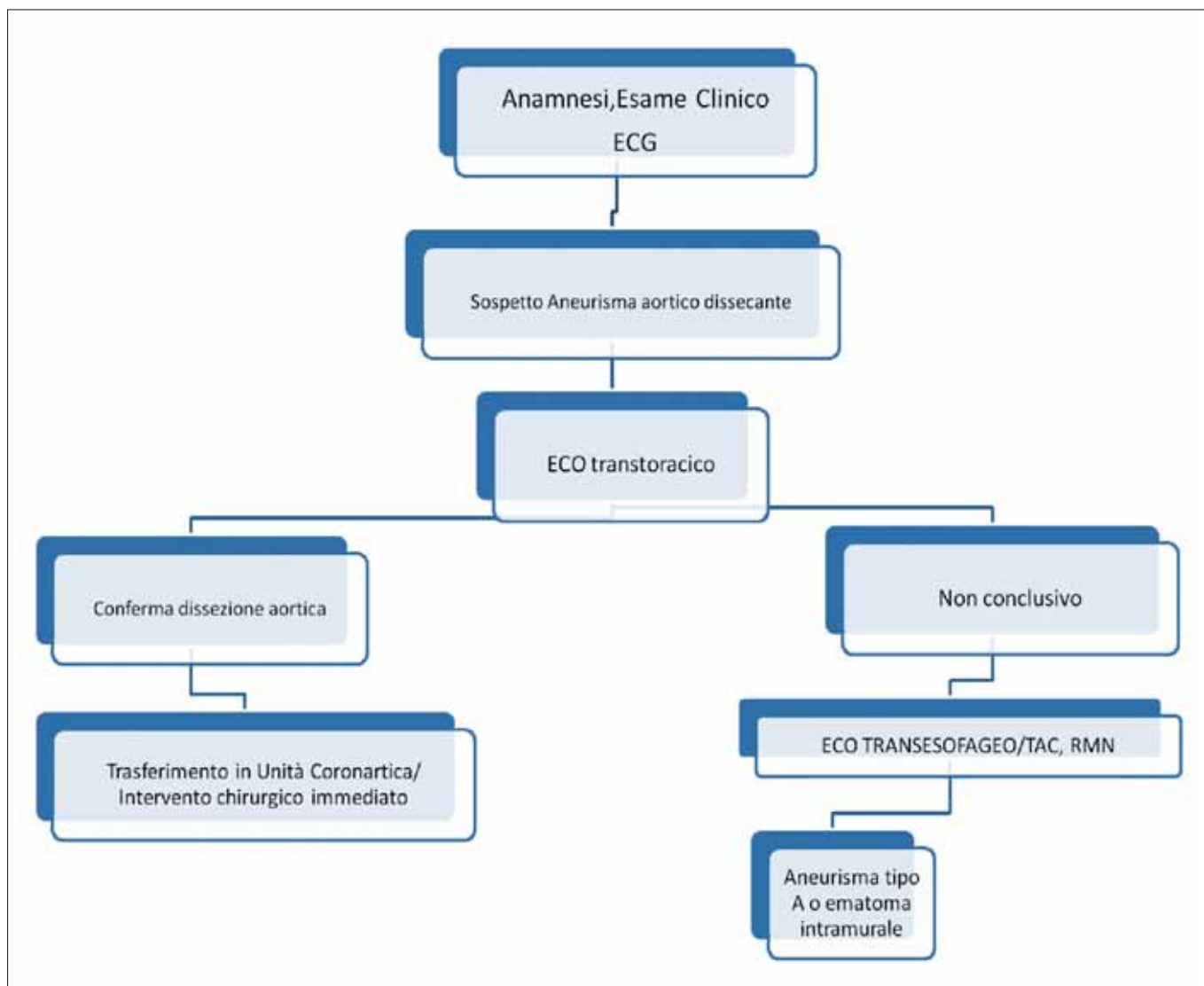


Figura 7: Algoritmo diagnostico per una dissezione aortica

proprietà da uno specialista cardiologo in corso di valutazioni della cardiopatia sottostante, congenita o acquisita, già precedentemente diagnosticata o almeno clinicamente sospettata in corso di prima visita cardiologica. In assenza di cardiopatia è, come dai protocolli aziendali o dalle linee guida delle società scientifiche, richiesto a fini valutativi in medicina legale ed assicurativa, per i giudizi d'idoneità sportiva agonistica, non routinari, ma in selezionati gruppi di atleti per età o tipo di sport praticato. L'ecocardiografia trova indicazioni per il follow-up oncologico in pazienti sottoposti a terapia chemioterapica o immunosoppressiva, dato l'effetto cardiodepressivo di tali farmaci. Anche nella valutazione del paziente che si sottopone a chirurgia non cardiaca o a qualsiasi procedura in narcosi l'ecocardiogramma non è considerato un esame routinario come l'ECG, ma riservato, secondo le ultime linee guida delle Società scientifi-

che nazionali ed internazionali di anesthesiologia e cardiologia (ASSR: Linee guida per la valutazione preoperatoria del paziente da sottoporre a chirurgia elettiva Linee guida nazionali di riferimento 2005; ESC Guidelines 2009 Pre-operative Cardiac Risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery), a pazienti selezionati per fattori clinici di rischio, sede dell'intervento o capacità funzionale gravemente compromessa tipo III o IV classe NYHA o Canadian. (ASSR: Linea guida per la Diagnostica per Immagini, 2004; Valutazione del rischio e prevenzione delle complicanze cardiologiche perioperatorie in chirurgia non cardiaca. Azienda Sanitaria Ospedaliara Ospedale San Giovanni Battista Linee guida aziendali 2004)

Tale esame, difatti, presuppone la presenza di laboratori dedicati, forniti di strumentario adeguato, con personale qualificato ed esperto, tempi lunghi d'ese-

cuzione, dai 45 ai 90 minuti, per avvicinarsi alla certezza d'esclusione di falsi positivi e non incorrere in successive prescrizioni di procedure invasive che potrebbero determinare nuove problematiche per il paziente, senza voler considerare anche le lunghe liste d'attesa. L'ecocardiogramma è riservato ad approfondimenti clinici specifici e mirati e non deve mai essere considerato una diagnostica dell'urgenza. Infatti, non vi è una bassa classe di raccomandazione e di relativo livello di evidenza per l'appropriatezza prescrittiva di ecocardiogramma in urgenza anche in caso d'infarto acuto del miocardio. In commercio esistono attualmente ecocardiografi portatili che non raggiungono livelli di affidabilità, considerando anche i frequenti "falsi positivi" dei risultati.

Nella fattispecie, pur volendo ipoteticamente ammettere l'esecuzione di tale esame, con eventuale riscontro ecocardiografico di dissezione aortica, ai fini di valutazioni successive per l'esclusiva condotta terapeutica cardiocirurgica, avrebbe necessariamente determinato la richiesta di indagini di livello superiore per confermare il sospetto all'ecocardiogramma trans toracico. Sarebbe stato necessario eseguire indagini di III livello di tipo invasivo come l'ecocardiogramma trans esofageo, AngioTAC torace, ma soprattutto un'indagine emodinamica per confermare o escludere qualsiasi sospetto diagnostico. In seguito indicazione all'intervento cardocirurgico in

circolazione extracorporea e contemporaneo Taglio Cesareo.

L'intervento consiste nella sostituzione del tratto di aorta interessato dalla dissezione con eventuale reimpianto dei tronchi sopra aortici (in caso d'interessamento dell'arco) e correzione dell'eventuale insufficienza valvolare aortica. (Fig. 8) [5,6]

La prognosi "quoad vitam" di tale intervento è nefasta, con altissima mortalità intraoperatoria, anche del 50%, in centri di vera eccellenza nazionali ed internazionali. Le dissezioni tipo A, come nel caso in esame, sono quelle più a rischio di exitus.

Tornando alla possibilità di esecuzione di ulteriori accertamenti da parte del cardiologo chiamato in consulenza, sarà necessario chiarire che ogni test diagnostico deve rispondere a criteri di sicurezza e fattibilità (non invasività), riproducibilità, senza ignorare la sempre invocata economicità dal management politico ed amministrativo sanitario, purtroppo spesso considerata in secondo piano dal medico italiano che opera nell'esclusivo interesse del cittadino utente. Il risultato di un test, poi, non è assoluto, ma dipende dal suo valore predittivo e dalla probabilità di presenza di malattia (Teorema di Bayes). Nel caso specifico la paziente giunse nel P.S. dell'ospedale di Andria in data 15/01/2006, domenica, alle ore 10.05 [8,9]. La dorsalgia, unico segno semeiotico senza ulteriori segni di compromissione cardiovascolare, è un sintomo abbastanza frequente negli ultimi mesi di gravidanza per l'iperlordosi della colonna vertebrale, adattamento per l'ingrandimento dell'utero. Non vi era storia di cardiopatia o vasculopatia. Un fisiologico e funzionale aumento della frequenza cardiaca è un fattore frequente in gravidanza specie nelle ultime settimane, accentuato in questo caso, dalla sintomatologia dolorosa. In assenza di anamnesi di ipertensione arteriosa, di gestosi, di assenza all'ECG di ipertrofia ventricolare sinistra, il riscontro di P.A. di 155 mmHg di massima, con normalità di pressione diastolica (un valore inferiore avrebbe fatto pensare in quel momento anche all'insufficienza valvolare aortica) non poteva far avanzare il sospetto di malattia ipertensiva e di relative complicanze. Anche quindi in sede di P.S. non sussisterono le premesse per richieste di ulteriori indagini. La paziente rifiutò il ricovero e l'esecuzione di indagini radiologiche. Poche ore dopo si ricoverò presso la Divisione di Ginecologia dell'Ospedale di Barletta tramite Pronto Soccorso (ore 14.20 P.A. 130/80). Alle ore 14.30 dello stesso giorno furono eseguiti ECG e consulenza cardiologica, in cui fu rilevata negatività anamnestica, valore della P.A. sistolica e diastolica normale (120/80 mmHg), assenza di segni di insufficienza cardiaca, tipo asimmetria o mancanza dei polsi arteriosi periferici, che avrebbero potuto far sospettare la dissezione aortica. Anche l'ECG (allegato in atti) risultò normale per assenza di aritmie o segni di insufficienza

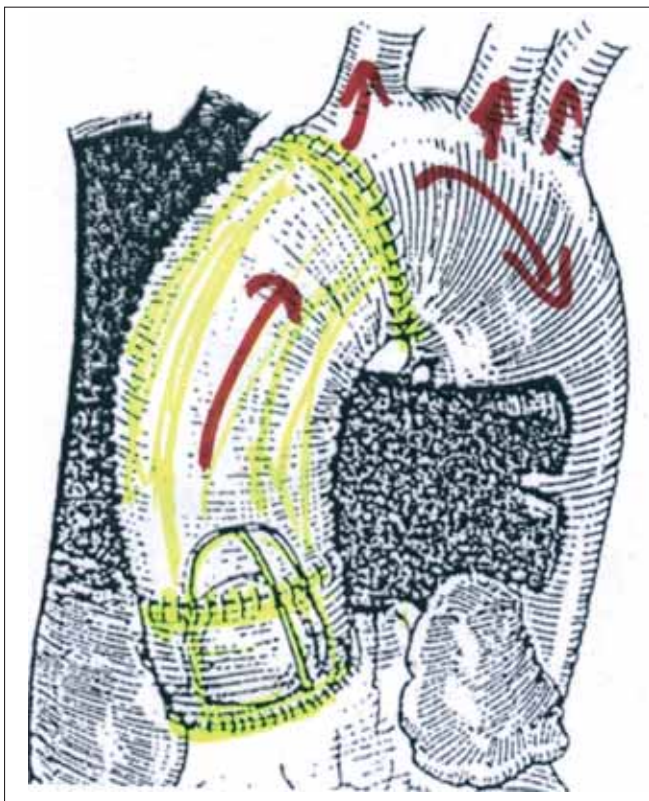


Figura 8: Schema intervento correttivo in caso di dissezione aortica tipo A

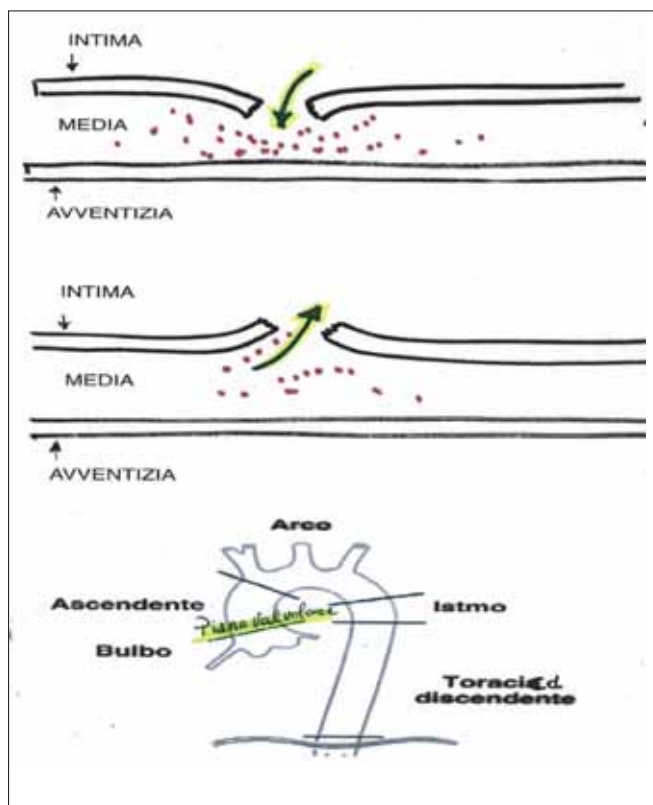


Figura 9: Breccia intimale e schema dissezione

coronarica in atto (ritmo sinusale ad 86/m e normalità del tracciato confermata dagli scriventi). Non vi era alcuna indicazione alla richiesta di ulteriori indagini cardiologiche di II livello a fini diagnostici. Non vi era alcun fattore di rischio che potesse far avanzare il sospetto di dissezione dell'aorta in presenza della sola dorsalgia. Alle ore 15.00, P.A. 130/80 mmHg. Il giorno successivo, 16/01/06 alle ore 6.25, insorgenza di malessere, bradicardia, attuazione di manovre rianimatorie ed arresto cardiocircolatorio irreversibile con exitus alle ore 7.20.

Vista la rapidità e la drammaticità del quadro clinico successivo, è stato possibile, dallo studio degli atti, esprimere delle considerazioni di tipo fisiopatologico [10,11]. La parete di un vaso è composta da tre strati o tuniche, l'intima che guarda il lume vascolare, la media o muscolare, l'esterna o avventizia. I meccanismi della dissezione seguono questo percorso temporale, lacerazione dell'intima, sangue che entra nella media, distruzione della media, scollamento tra media ed avventizia, diffusione dello scollamento lungo tutto il vaso (Fig.9).

Allo stato attuale non esistono marker di laboratorio indicativi per la diagnostica di tale patologia, così come avviene per gli enzimi cardiaci nell'infarto acuto del miocardio [12,13].

La dissezione dell'aorta inizia più frequentemente a ridosso del piano valvolare e l'emorragia si estende tra le tuniche vascolari e tra le cellule muscolari lisce della tonaca media passando dall'arco, ai vasi del collo, all'aorta toracica e successivamente a quella addominale. Nel caso in oggetto l'autopsia ha dimostrato una lacerazione dell'intima a livello dei tronchi arteriosi brachiocefalici, sicuramente la prima breccia si è creata nell'arco o nella prima porzione dell'aorta toracica. Il sangue si è diffuso per via anterograda, dall'arco verso la porzione discendente e toracica, arrestandosi sino alla porzione addominale e per via retrograda sino all'origine del vaso, lasciando integri gli osti coronarici e l'apparato valvolare. L'autopsia ha dimostrato una dissecazione delle pareti del vaso subito a ridosso del piano valvolare. L'integrità delle coronarie spiega l'assenza di alterazioni elettrocardiografiche e l'assenza di lesioni dell'apparato valvolare aortico, confermata al tavolo settorio, spiega anche la mancanza di reperti steto-acustici di insufficienza valvolare. In tale patologia è apprezzabile un soffio diastolico da rigurgito sui focolai di ascoltazione aortica o sulla margino sternale sinistra, spesso accompagnato a valori della P.A. diastolica bassa.

Trattasi di un reperto della semeiotica cardiovascolare facilmente ascoltabile anche da cardiologi poco esperti e la cui ricerca è parte integrante dell'esame clinico dell'apparato cardiovascolare. Ad avvalorare l'ipotesi che la sede iniziale della rottura dell'intima e della media del vaso aortico sia stata più a monte del cuore è stata la quasi assenza di versamento nel cavo pericardico (pochi cc), mentre è risultato essere imponente (circa 1500cc) il versamento ematico nel cavo pleurico sinistro (Fig.10).

L'imponente e rapido versamento pleurico ha alterato gli scambi gassosi, determinando per l'anemizzazione acuta ipossia cerebrale, sistemica e placentare e successivo exitus di madre e feto. Un esame ecocardiografico standard, eventualmente richiesto o eseguito in sede di consulenza cardiologica, sempre che fossero presenti indicatori clinici di appropriatezza (dispnea, angore, segni semeiotici di insufficienza valvolare aortica, sospetto di tamponamento cardiaco) non avrebbe potuto evidenziare sicure tracce di dissezione. L'unica porzione dell'aorta esplorabile con l'esame ecocardiografico standard è la radice usando la proiezione "asse lungo, margino sternale sinistra". Un'immagine tipo "doppio contorno" della parete della radice aortica, spesso di comune riscontro in cuori sani, frequentemente è considerata un falso positivo, perché causata da un riverbero ecocardiografico. Il "flap intimale" flottante nel lume aortico è un segno ecocardiografico che solo un ecotransesofageo può rilevare. Come già descritto qualsiasi sospetto avrebbe dovuto trovare conferma solo dopo le indagini invasive [14,15,16].

Nel caso in oggetto, si ribadisce, l'anamnesi ed il riscontro autoptico non hanno evidenziato aorta bicuspide, sindromi tipo Marfan, Ehlers-Danlos, Noonan, Turner, anomalie congenite cardiovascolari, infiammazioni, esiti di traumi, ulcerazioni aterosclerotiche, esiti di interventi chirurgici mediastinici o cateterismo, collagenopatie, aortiti o dilatazioni tipo aneurismatiche dell'aorta ascendente. Queste ultime patologie dell'aorta sono secondarie a grave aterosclerosi, alle manifestazioni terziarie della sifilide, ad uno stato di malattia ipertensiva trascurata e databile da moltissimi anni. Tutte queste situazioni sono state assenti, come da referto autoptico.

Il riscontro di lieve occasionale valore aumentato della P.A. sistolica in sede di Pronto Soccorso non è stato certo responsabile di una dissezione così estesa dell'aorta. Infine l'assenza di ipertrofia ventricolare sinistra ha rappresentato la dimostrazione che non sussisteva alcuna patologia ipertensiva preesistente.

CONCLUSIONI

La segnalazione autoptica della lesione intimale di ingresso a livello dei tronchi arteriosi brachiocefalici, quindi sull'arco e non sull'aorta ascendente, ha permesso, in sede peritale, di poter escludere la compromissione dell'apparato valvolare aortico ed il deposito ematico nel cavo pericardio. Tali integrità anatomiche non hanno potuto determinare le condizioni per il rilevamento di segni semeiotici e clinici che, in occasione della consulenza cardiologica routinaria all'atto del ricovero, sarebbero stati facilmente evidenziati dal cardiologo chiamato in consulenza.

Tutto quanto sopra premesso, è stato possibile rispondere ai quesiti formulati dal Pubblico Ministero.

La patologia sopravvenuta nel corso del ricovero, vista anche l'altissima rarità dell'evento, non era agevolmente diagnosticabile nel corso di una semplice consulenza cardiologica e nei tempi rapidi con cui il quadro clinico si è manifestato; tanto meno, era ipotizzabile l'esecuzione di un'indagine ecocardiografica, sulla scorta dei dati clinici evidenziati dalla sig.ra S.E., considerando che la dorsalgia accusata è un sintomo abbastanza frequente nelle ultime settimane di gravidanza. La persistente aspecificità della sintomatologia (si consideri che sino alle ore 6.30 del giorno successivo al ricovero non è comparso alcun sintomo di pertinenza cardiologica) non permetteva l'inizio, specie in una gravida al 36° settimana, di un iter diagnostico che avrebbe dovuto concludersi necessariamente con l'esecuzione di indagini invasive indispensabili per confermare qualsiasi sospetto clinico o strumentale [17,20,21].

Di conseguenza, non sono state ravvisabili ipotesi di omissioni, negligenza, imperizia o imprudenza che abbiano avuto un ruolo eziologico con il deces-

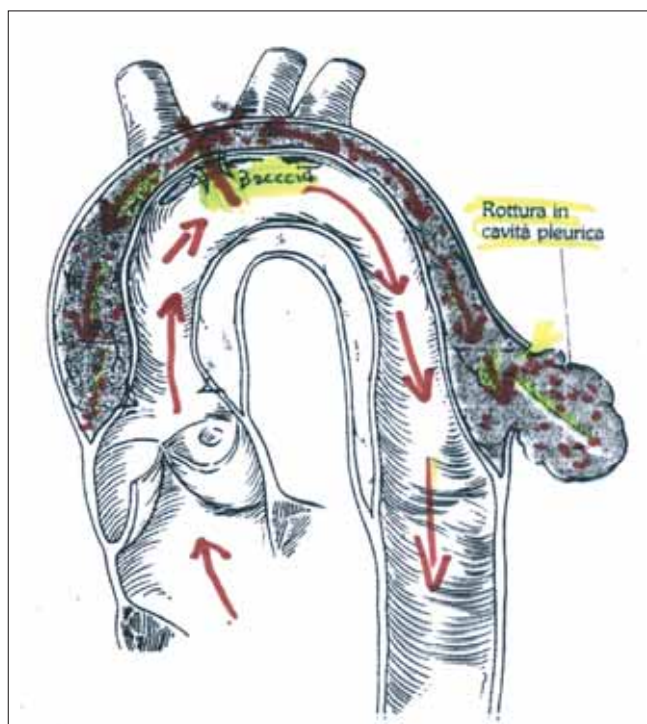


Figura 10: Schema della dissezione nel caso in esame

so della madre e del feto [18,19].

Dopo l'esame dell'elaborato peritale il Pubblico Ministero ha chiesto l'archiviazione del caso.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Monteiro FN, Bhagavath P, Rao L. Descending Thoracic Aortic Aneurysm Rupture During Postpartum Period. *J Forensic Sci.* 2011 Mar 21. doi: 10.1111/j.1556-4029.2011.01748.x.
- 2) R. Guglielmi, S. Simplicio, A. Guglielmi. La consulenza cardiologica nel giudizio di operabilità in narcosi. *Aspetti clinici, medico legali e psicologici in un progetto di integrazione ospedale territorio; Italian J of Practice Cardiology*; n°2, 2011. pp 65-74.
- 3) Pánczél Z, Sára L, Tóth P. Spontaneous aortic rupture during pregnancy. *Orv Hetil.* 2011 Jun 1;152(23):929-933
- 4) Houston L, Tuuli M, Macones G. Marfan syndrome and aortic dissection in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2011 Apr;117(4):956-60
- 5) Fukui T, Shimokawa T, Tabata M, Takanashi S; Outcomes of total aortic arch replacement with coronary artery bypass grafting; *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2011 Jun 1.
- 6) Thalmann M, Sodeck GH, Domanovits H. Acute type A aortic dissection and pregnancy: a population-based study. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2011 Jun;39(6):e159-63
- 7) Struttura ed organizzazione funzionale della cardiologia *Italian Heart Journal Supp.* 2003 4(11):881-891
- 8) SIAARTI-SIRM: Indicazioni alla esecuzione del radiogramma del torace nella valutazione preoperatoria del

- soggetto adulto, 2003
- 9) ASSR: Linea guida per la Diagnostica per immagini, 2004
 - 10) R.Guglielmi, M.Piccioni, S.Simplicio "L'emorragia sub-aracnoidea quale complicanza della cardiopatia ipertensiva e la sua interdipendenza nell'istituto della causa di servizio" *Italian Journal of Practice Cardiology* Anno 9, n.1 Gennaio-Marzo 2010 pag. 41-45
 - 11) Calcaterra D, Hashimi S, Brown TC, Sharma K. Endovascular stent grafting of complicated type B aortic dissection with approach through the innominate artery using a side branch graft. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2011 May 31
 - 12) ASSR: Linee guida per la valutazione preoperatoria del paziente da sottoporre a chirurgia elettiva. Linee guida nazionali di riferimento, 2005
 - 13) Linee guida per la valutazione preoperatoria del paziente da sottoporre a chirurgia elettiva ASL 4 Azienda Sanitaria Matera Rev. 2006
 - 14) Margolis J. "Triage and critical care"; D. Reidel publishing company, Dordrecht 1985
 - 15) Shrikhande GV, Khan SZ, Meltzer AJ, Gallagher K, Morrissey NJ. Endovascular Management of Type B Aortic Dissection After Attempted Central Venous Catheterization. *Ann Vasc Surg*. 2011 May 27.
 - 16) van de Wal-Visscher E, Nieuwenhuijsen GA. Type B Aortic Dissection Resulting in Acute Esophageal Necrosis. *Ann Vasc Surg*. 2011 May 26.
 - 17) R.Guglielmi, M.Piccioni, S.Simplicio "Unità Operativa di cardiologia forense: un modello organizzativo" *Italian Journal of Practice Cardiology* Anno 5, n. 2-3 Giugno-Settembre 2007 pagg. 30-36
 - 18) A. Fiori "Medicina legale della responsabilità medica"; Giuffrè, 1999
 - 19) A. Fiori, D. Marchetti "Medicina legale della responsabilità medica. Nuovi profili. Vol. 3"; Giuffrè, 2009
 - 20) Macchiarelli, Arbarello, Di Luca, Feola "Medicina legale"; Minerva Medica, Ed II, 2005
 - 21) Puccini C. "Istituzioni di medicina legale"; Ed. CEa, 2003
 - 22) INPS - Istituto Nazionale Previdenza Sociale. Pubblicazione di *Cardiologia Forense* di Stefano Gastaldo anno 2009. Capitolo 8 R. Guglielmi-M.Piccioni *Patologie dell'aorta: aneurismi* pag.442-454. [http://www.inps.it/Doc/Pubblicazioni/Medicina Legale/Cardiologia Forense.pdf](http://www.inps.it/Doc/Pubblicazioni/Medicina%20Legale/Cardiologia%20Forense.pdf)

COMMENTO

Prosegue il filone della Cardiologia Forense con la disamina di un nuovo e complesso caso di presunta responsabilità professionale che coinvolge la figura del Cardiologo come imputato e come Perito del Giudice. Per tale motivo questo articolo trova particolare interesse nel ricordarci, per l'ennesima volta, il rischio professionale cui siamo soggetti nell'esercizio delle nostre attività. Ulteriore aspetto di rilievo di questa vicenda è fornito dalla sua multidisciplinarietà, posto che nel corso della vertenza sono comparsi Cardiologi, Medici Legali, Anatomo-Patologi, Chirurghi e Ginecologi. Altrettanto formativo è, poi, per tutti coloro che si accingono a collaborare con i Magistrati nelle aule giudiziarie, il metodo valutativo adottato dal perito cardiologo, che ha saputo correlare in maniera analitica i dati autoptici alla dinamica dei flussi, alla fisiopatologia, alla semeiotica ed alla clinica, fornendo al magistrato gli elementi per un sereno giudizio. Il metodo globale osservazionale, analitico e speculativo di Sherlock Holmes prevale sulla singola prova del RIS.

Il fumo di sigaretta e la fisiopatologia cardiovascolare

Cigarette smoking and the pathophysiology of cardiovascular disease

Fabio Maresca, Greta Luana D'Ascoli, Francesca Ziviello, Vito Di Palma, Gianluca Petrillo, Antonino Di Franco,* Plinio Cirillo

Dipartimento di Medicina Clinica, Scienze Cardiovascolari ed Immunologiche. Università di Napoli "Federico II"

* Medico Ance

E' ampiamente riconosciuto che l'abitudine al tabagismo è fortemente correlata con un incremento del rischio di sviluppare malattie cardiovascolari. Infatti, l'abitudine al fumo è inserita tra i fattori di rischio noti per le malattie cardiovascolari. Tuttavia, nonostante il gran numero di studi comprovanti la forte associazione esistente tra il fumo di sigaretta e la malattia cardiovascolare, esistono ancora numerose aree buie che necessitano di essere esplorate per ottenere una migliore comprensione dei meccanismi attraverso cui il tabagismo determina cardiopatia. Ciò in gran parte è dovuto alla complessa composizione chimica del fumo di sigaretta, che, ponendo molte difficoltà di standardizzazione dei diversi studi, rende ancora parzialmente ignoti gli esatti componenti responsabili ed i meccanismi mediante i quali questo agisca.

Questa review fornisce una prospettiva aggiornata dei meccanismi fisiopatologici coinvolti nell'associazione tra fumo e patologia cardiovascolare.

It is widely acknowledged that the habit of smoking is strongly correlated with an increased risk of developing cardiovascular disease. In fact, smoking is included among the known risk factors for cardiovascular disease development. However, despite the large number of studies demonstrating the strong association between cigarette smoking and cardiovascular disease, there are still many dark areas that need to be explored to gain a better understanding of the mechanisms by which smoking causes heart disease. This is largely due to the complex chemical composition of cigarette smoke, which leads to many difficulties in the standardization of various studies. So, this makes even partially unknown the exact components responsible and the mechanisms by which the cigarette smoke acts. Therefore, this review aims to provide an updated perspective on the pathophysiological mechanisms involved in the association between smoking and cardiovascular disease.

(*It. J. Practice cardiol.* 3/2011) – <http://www.ancecardio.it>

Introduzione

E' oramai ampiamente riconosciuto che l'abitudine al tabagismo è fortemente correlata ad un incremento del rischio di sviluppare malattie cardiovascolari [1-3]. Infatti, l'abitudine al fumo è inserita tra i fattori di rischio noti per le malattie cardiovascolari. Tuttavia, sebbene il legame epidemiologico tra fumo e patologia cardiaca sia oramai definito, i meccanismi biologici responsabili del legame causa-effetto non sono ancora completamente noti in dettaglio. Tale difficoltà deriva, come descritto in seguito, dalla complessa composizione

chimica del fumo di sigaretta che rende ancora parzialmente ignoti gli esatti componenti responsabili ed i meccanismi mediante i quali questi agiscano.

Questa review è finalizzata a fornire una visione aggiornata sui meccanismi fisiopatologici coinvolti nell'associazione tra fumo e patologia cardiovascolare.

Il Fumo di Sigaretta: Composizione e Meccanismi d'Azione

La composizione chimica del fumo di sigaretta appare estremamente complessa

Key words:

Atherosclerosis, cardiovascular disease, cigarette smoke, pathophysiology, thrombosis.

@ 2011 ANCE
Ricevuto il 23/05/2011
Accettato il 28/06/2011

Corresponding author:

DR. GIANLUCA PETRILLO
VIA SERGIO PANSINI 5
80131, NAPOLI
TEL/FAX: 081 7462235
EMAIL:
GIANLUCAPETRILLO@HOTMAIL.COM

dal momento che sono presenti al suo interno oltre 5000 composti chimici [4]. Pertanto, la caratterizzazione degli effetti cardiovascolari appare altrettanto indagine e complessa. Volendo operare un'iniziale classificazione, i composti contenuti nel fumo possono essere separati in due diverse fasi: 1. la fase particolata, in cui sono comprese sostanze chimiche con dimensioni superiori agli 0,1 micron; 2. la fase gassosa, che comprende le componenti chimiche di dimensioni inferiori agli 0,1 micron e che, pertanto, non possono essere filtrate dai convenzionali filtri in fibra di vetro.

Caratteristica comune di entrambe le fasi è l'elevata concentrazione di molecole altamente reattive denominate radicali liberi dell'ossigeno (ROS), note per i loro effetti lesivi a livello cellulare [5]. La fase gassosa contiene, in aggiunta, anche diversi composti stabili in grado di esercitare effetti deleteri sulle cellule che compongono la parete vascolare, come le cellule endoteliali e le cellule muscolari lisce, attraverso un effetto tossico diretto o mediato dalla produzione dei ROS [4]. Particolarmente aggressivi per l'organismo appaiono le aldeidi insature, i chetoni insaturi e la nicotina. Nello specifico, quest'ultima rappresenta il principale componente "cardiologicamente" attivo del fumo di sigaretta [6-8]. Infatti, la nicotina sembra avere importanti effetti sull'apparato cardiovascolare quali la modulazione della frequenza cardiaca, della contrattilità miocardica, della gittata cardiaca, e del flusso coronarico [9, 10]. Inoltre, la nicotina è in grado di favorire la vasocostrizione non solo a livello coronarico ma anche a livello sistemico e cutaneo [11] e ha effetti sul profilo lipidico, promuovendo l'aumento dei livelli plasmatici di VLDL e la contemporanea diminuzione dei livelli delle HDL. Infine, a livello della parete vascolare, può causare danno endoteliale, iperplasia intimale, attivazione piastrinica e della coagulazione [12, 13].

In realtà, le prime osservazioni effettuate sugli effetti della nicotina erano focalizzate sulle sue proprietà psicoattive capaci di generare dipendenza. Soltanto successivamente, la scoperta dei recettori per questa molecola su cellule non neuronali, come, ad esempio, le cellule endoteliali, ha spostato la ricerca in ambito cardiovascolare. [14-16]. In tale contesto, è stato proposto che gli effetti deleteri della nicotina sull'apparato cardiovascolare potrebbero essere mediati dall'inappropriata attivazione del sistema nervoso autonomo. Secondo tale ipotesi, infatti, l'esposizione intermittente alla nicotina potrebbe, per mezzo della desensibilizzazione dei recettori nicotinici, indurre un riflesso adrenergico paradossale, vero responsabile delle alterazioni osservate [17]. Inoltre, la scoperta dell'azione della nicotina sulle cellule endoteliali ha consentito di speculare che tale molecola, favorendo la disfunzione endoteliale, potrebbe essere coinvolta anche nella fisiopatologia di meccanismi

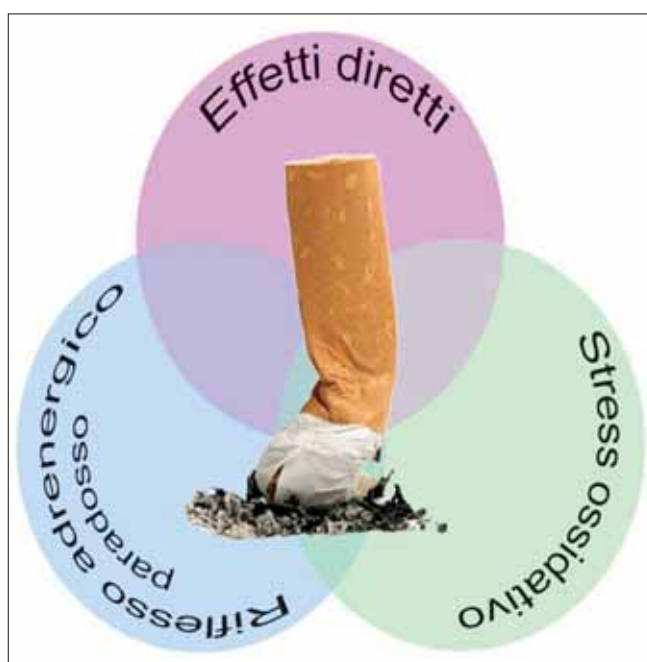


Figura 1: Meccanismi attraverso cui il fumo di sigaretta agisce sull'apparato cardiovascolare e sulle popolazioni cellulari implicate nello sviluppo di malattia in questo distretto"

correlati con le malattie cardiovascolari come il diabete di tipo II, la disfunzione del controllo dell'omeostasi lipidica e della vasomotricità o l'iper-coagulabilità [18-20].

Particolare attenzione è stata prestata dalla comunità scientifica al legame esistente tra fumo di sigaretta e stress ossidativo per spiegare la fisiopatologia cardiovascolare. Come descritto in precedenza, il fumo di sigaretta contiene grandi quantità di specie reattive dell'ossigeno [5], e di composti capaci di indurre la produzione [4].

Numerosi fenomeni fisiopatologici come la disfunzione endoteliale, l'infiammazione vascolare, l'ipercoagulabilità, la perossidazione lipidica e la ridotta fibrinolisi, tipicamente associati al fumo di sigaretta, potrebbero essere spiegati come conseguenza dell'incrementato stress ossidativo osservato in diverse popolazioni cellulari cimentate con prodotti chimici contenuti nel fumo [5, 21-27]. Questa ipotesi è fortemente sostenuta dall'osservazione che i farmaci con documentati effetti antiossidanti sembrano in grado di ridurre significativamente gli effetti del fumo di sigaretta sia nell'uomo che in modelli sperimentali [28-31].

Effetti del Fumo di Sigaretta sulla Parete Vascolare.

Come descritto nella sezione precedente, uno dei primi effetti descritti del fumo di sigaretta sulla parete vascolare è stato l'induzione della vasocostrizione.

Successivamente, è stato dimostrato che il fumo possiede diversi altri effetti rilevanti sulla parete vascolare, favorendo inoltre, anche l'aumento della permeabilità vascolare e dell'infiammazione locale [32-35].

Il componente del fumo di sigaretta avente un ruolo estremamente importante nel favorire il danno vascolare sembra essere la nicotina. Essa esercita potenti effetti diretti sulle cellule endoteliali, modificando l'espressione di diversi geni, alcuni dei quali implicati nella patogenesi delle malattie cardiovascolari [36]. La disfunzione endoteliale indotta dalla nicotina è caratterizzata dalla ridotta biodisponibilità di ossido nitrico (NO). In tal modo si perdono alcune delle caratteristiche funzionali fondamentali delle cellule endoteliali rappresentate dal controllo del tono vascolare, della trombosi e dell'aggregazione piastrinica. Risulta intuitivo, quindi, che il risultato finale di tale fenomeno è rappresentato da vasocostrizione, iper eccitabilità piastrinica e trombosi.

Gli effetti esercitati dal fumo di sigaretta sul metabolismo del NO sono oramai consolidati: è stato dimostrato che cellule endoteliali in coltura cimentate con gli estratti del fumo di sigaretta presentano ridotta biodisponibilità di NO. Ancora più interessante è l'osservazione che simili risultati sono stati ottenuti cimentando le cellule direttamente con il siero ottenuto da pazienti fumatori [37-39]. Inoltre, è stato dimostrato che cellule endoteliali esposte ad alcuni composti tiolici presenti nel fumo, presentano aumento dell'espressione della NADPH ossidasi, enzima implicato nella riduzione della bioattività del NO [40].

Diverse osservazioni cliniche hanno evidenziato, nella popolazione di pazienti fumatori, una spiccata attività pro coagulante [13, 41]. L'aumento dell'incidenza degli eventi trombotici osservata nei pazienti fumatori deriverebbe dalla contemporanea attivazione dei due principali pathways coinvolti anche nella fisiopatologia delle sindromi coronariche acute: l'aggregazione piastrinica e la via estrinseca della coagulazione. Come descritto in precedenza, l'alterazione della normale funzione endoteliale determina ridotta biodisponibilità di NO e spiccata tendenza all'aggregazione piastrinica. In contemporanea, si assiste allo squilibrio nel bilancio tra sostanze anti coagulanti e pro coagulanti a favore di queste ultime. I dati sperimentali hanno infatti dimostrato che cellule endoteliali coronariche umane esposte al siero di soggetti fumatori mostrano una significativa riduzione del rilascio di t-PA, sia in condizioni basali che stimulate, con conseguente alterazione delle fisiologiche proprietà anti trombotiche di queste cellule [42]. La riduzione dei livelli di t-PA va di pari passo con l'aumentata espressione di molecole con attività pro-trombotica come il fattore tissutale (TF). Studi di immunoistochimica hanno infatti dimostrato un aumento dell'espressione del TF nelle placche

aterosclerotiche prelevate da soggetti fumatori [49] mentre evidenze sperimentali in vitro hanno messo in risalto come la nicotina sia responsabile dell'induzione di TF funzionalmente attivo sia in cellule muscolari lisce che in cellule endoteliali coronariche e aortiche [43].

Un altro effetto esercitato dal fumo di sigaretta sulle cellule endoteliali, particolarmente interessante nell'ambito della fisiopatologia cardiovascolare, sembra essere rappresentato dall'aumento dell'espressione delle molecole di adesione (CAMs). Cellule endoteliali incubate con siero di pazienti fumatori presentano aumento dell'espressione della molecola di adesione ICAM-1 [30]. La nicotina avrebbe un ruolo fondamentale nel modulare questo fenomeno [44]. Recenti evidenze hanno confermato quest'osservazione iniziale, dimostrando che tale molecola è in grado di indurre non solo ICAM-1 ma anche VCAM-1, attraverso l'attivazione RhoA-mediata del fattore di trascrizione NF- κ B [45]. L'effetto finale determinato da tale aumento dell'espressione di molecole di adesione è rappresentato dal significativo incremento dell'adesione dei leucociti alla parete vascolare, fenomeno alla base dell'evoluzione della malattia aterosclerotica [46]. Queste osservazioni sperimentali ottenute in vitro sono state confermate anche da studi in vivo che dimostrano un'aumentata espressione di molecole di adesione e di molecole protrombotiche nelle placche aterosclerotiche di pazienti fumatori [47]. Infine, osservazioni relativamente recenti hanno evidenziato come il fumo di sigaretta possa agire sul citoscheletro delle cellule endoteliali favorendo la depolimerizzazione dei microtubuli e determinando, come risultato finale, la contrazione di tali cellule. Questo fenomeno determina aumento della permeabilità vascolare, favorendo il passaggio di cellule pro infiammatorie dal flusso ematico all'interno della parete vascolare [48], facilitando la progressione della malattia aterosclerotica. Anche le cellule muscolari lisce (VSMC) sembrano essere sensibili all'azione della nicotina: essa stimolerebbe la proliferazione cellulare incrementando la possibilità di sviluppo della proliferazione neointimale [49]. Particolarmente interessante è, in tale contesto, l'osservazione che le VSMC esprimono il recettore piastrinico P2Y₁₂ e che la nicotina sia in grado di determinare l'aumento della sua espressione sulla superficie cellulare: in tal modo la nicotina potrebbe essere in grado di modulare anche direttamente l'attivazione piastrinica a livello delle SMC [50, 51].

Effetti del Fumo di Sigaretta sulle Piastrine

Le piastrine prelevate da soggetti fumatori presentano una più spiccata tendenza ad aggregare sia spontaneamente che dopo stimolo rispetto alle pia-

strine dei non fumatori [52, 53]. Come descritto precedentemente, tale fenomeno potrebbe essere provocato dall'aumento dell'espressione nicotino-indotta del recettore P2Y12, responsabile dell'aggregazione indotta dall'ADP. Inoltre, un altro meccanismo potenzialmente coinvolto nella modulazione di tale iper-aggregazione potrebbe essere rappresentato dalla ridotta biodisponibilità di NO [54, 55].

Effetti del Fumo di Sigaretta sui Leucociti

Il fumo di sigaretta induce un aumento di circa il 20-25% nei leucociti del sangue periferico e questo aumento sembra essere collegato ad una maggiore incidenza di infarto del miocardio [56]. E' già stato segnalato che il fumo di sigaretta ha vari effetti sulla parete arteriosa molti dei quali conducono ad un aumento della migrazione trans-endoteliale dei leucociti e ad un loro reclutamento all'interno della parete vasale. Tale effetto è determinato attraverso un meccanismo combinato in cui l'endotelio, attraverso le molecole di adesione, agisce di concerto con i leucociti circolanti stimolati dai derivati del fumo di sigaretta. E' stato infatti osservato che i monociti isolati da fumatori presentano una maggiore espressione di CD 11b/CD 18, una integrina che aumenta l'adesività dei monociti alle cellule della parete vascolare [28].

La nicotina è in grado di modulare anche l'attività dei macrofagi. La stimolazione di queste cellule per opera della nicotina provoca, infatti, un aumento del rilascio di TNF- α e IL-1 β , che a loro volta, inducono l'espressione di molecole di adesione sulle cellule endoteliali [57]. Inoltre, l'attivazione dei macrofagi dovuta al fumo favorisce anche il rilascio di altri importanti mediatori infiammatori, responsabili verosimilmente degli processi infiammatori riscontrati in associazione al tabagismo [58]. Il fumo è in grado di generare anche profonde modifiche dei profili di espressione genica dei linfociti T [59]. La nicotina, in particolare, è in grado di modulare la risposta delle popolazioni linfocitarie Th 1 e Th 2 [60].

Fumo di Sigaretta e Malattia Arteriosa Periferica

La malattia arteriosa periferica (PAD) sembra essere maggiormente associata all'abitudine al fumo rispetto a quella coronarica [61].

Nel Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, i fumatori hanno mostrato un rischio significativamente più elevato di sviluppare PAD rispetto ai non fumatori [61, 62]. Tuttavia il perchè sia stata riscontrata una maggiore associazione del fumo con PAD rispetto alla cardiopatia ischemica non è stato

Effetti diretti su cuore e vasi

Aumento di:

- Frequenza cardiaca
- Contrattilità
- Pressione sanguigna
- Gittata
- Consumo di ossigeno cardiaco
- Resistenze periferiche

Effetti patologici

Cellule endoteliali

- Diminuzione biodisponibilità NO
- Esposizione molecole di adesione
- Ridotta espressione di t-PA
- Esposizione TF
- Depolarizzazione microtubuli e contrazione cellulare

Cellule muscolari lisce vasali

- Proliferazione

Piastrine

- Iperaggregazione

Leucociti

- Aumento del numero di leucociti
- Espressione di molecole di adesione
- Produzione di citochine pro-infiammatorie
- Modulazione risposte Th 1 e Th2

Alterazione del profilo metabolico in senso pro-aterogenico

Modulazione neoangiogenesi

Promozione dell'aterosclerosi coronarica e periferica

Tabella 1: Effetti del fumo di sigaretta sull'apparato cardiovascolare

ancora ben chiarito [63].

Fumo di Sigaretta ed Angiogenesi

Il ruolo svolto dal fumo di sigaretta nel modulare un fenomeno estremamente articolato e complesso come l'angiogenesi è ancora controverso. Diversi studi hanno evidenziato come la nicotina abbia un effetto negativo sui processi di neoformazione vascolare [38, 64, 65]. Viceversa, altre evidenze hanno indicato le potenzialità neoangiogeniche esercitate da questo derivato del fumo di sigaretta [6, 66]. Que-

st'ultima osservazione ha generato la dizione del "paradosso del fumatore" secondo il quale i fumatori presenterebbero un incremento significativo delle concentrazioni plasmatiche e cellulari di dimetilarginina asimmetrica (ADMA), molecola dotata di effetti protettivi nei confronti della disfunzione endoteliale [67].

Conclusioni

Nonostante numerose evidenze epidemiologiche comprovino la forte associazione esistente tra il fumo di sigaretta e la malattia cardiovascolare, esistono ancora numerose aree grigie che necessitano di essere esplorate per ottenere la migliore comprensione dei meccanismi attraverso cui il tabagismo determina cardiopatia.

Molte difficoltà sperimentali sono direttamente correlate alle proprietà fisiche del fumo di sigaretta e ai suoi innumerevoli composti il cui destino metabolico nell'organismo umano non è sempre ben conosciuto; pertanto, rimane ancora da stabilire un giusto modello in vitro valido per studiare in maniera standardizzata l'esposizione al fumo di sigaretta.

Un tema intrigante è l'interazione del fumo con gli altri fattori di rischio cardiovascolare classici [68, 69]. Anche se è chiaro che l'abitudine al fumo aumenta significativamente il rischio di malattie cardiovascolari in soggetti con altri fattori di rischio noti, altre osservazioni sperimentali sono necessarie per comprendere correttamente i meccanismi attraverso cui il fumo di sigaretta possa amplificare gli altri fattori di rischio cardiovascolare.

Appare quindi evidente che, nonostante gli importanti risultati raggiunti negli ultimi anni, una migliore comprensione della fisiopatologia alla base della stretta associazione tra fumo e malattie cardiovascolari rappresenti ancora una priorità assoluta. Probabilmente, però, ancora maggiori sforzi dovrebbero essere impiegati sul piano delle politiche sanitarie per l'attuazione di programmi di prevenzione primaria, che, attraverso provvedimenti ancora più restrittivi per le aziende produttrici e i consumatori, possano aiutare in maniera più efficace il medico nella sua strenua lotta quotidiana contro l'abitudine al fumo, che ancora oggi, purtroppo, ricorda molto da vicino la lotta di Don Chisciotte contro i mulini a vento.

BIBLIOGRAFIA

- Ockene IS, Miller NH. Cigarette smoking, cardiovascular disease, and stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. American Heart Association Task Force on Risk Reduction. *Circulation* 1997 96(9): 3243-3247.
- Venn A, Britton J. Exposure to secondhand smoke and biomarkers of cardiovascular disease risk in never-smoking adults. *Circulation* 2007 115(8): 990-995.
- Raupach T, Schafer K, Konstantinides S et al. Second-hand smoke as an acute threat for the cardiovascular system: a change in paradigm. *Eur Heart J* 2006 27(4): 386-392.
- Stedman RL. The chemical composition of tobacco and tobacco smoke. *Chem Rev* 1968 68(2): 153-207.
- Pryor WA, Stone K. Oxidants in cigarette smoke. Radicals, hydrogen peroxide, peroxyxynitrate, and peroxyxynitrite. *Ann N Y Acad Sci* 1993 686: 12-27; discussion 27-18.
- Heeschen C, Jang JJ, Weis M, et al. Nicotine stimulates angiogenesis and promotes tumor growth and atherosclerosis. *Nat Med* 2001 7(7): 833-839.
- Kilaru S, Frangos SG, Chen AH, et al. Nicotine: a review of its role in atherosclerosis. *J Am Coll Surg* 2001 193(5): 538-546.
- Lau PP, Li L, Merched AJ, et al. Nicotine induces proinflammatory responses in macrophages and the aorta leading to acceleration of atherosclerosis in low-density lipoprotein receptor(-/-) mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006 26(1): 143-149.
- Aronow WS, Dendinger J, Rokaw SN. Heart rate and carbon monoxide level after smoking high-, low-, and non-nicotine cigarettes. A study in male patients with angina pectoris. *Ann Intern Med* 1971 74(5): 697-702.
- Tachmes L, Fernandez RJ, Sackner MA. Hemodynamic effects of smoking cigarettes of high and low nicotine content. *Chest* 1978 74(3): 243-246.
- Ball K, Turner R. Smoking and the heart. The basis for action. *Lancet* 1974 2(7884): 822-826.
- Kershbaum A, Bellet S, Dickstein ER et al. Effect of cigarette smoking and nicotine on serum free fatty acids based on a study in the human subject and the experimental animal. *Circ Res* 1961 9: 631-638.
- Hawkins RI, Smoking, platelets and thrombosis. *Nature* 1972 236(5348): 450-452.
- Pontieri FE, Tanda G, Orzi F et al. Effects of nicotine on the nucleus accumbens and similarity to those of addictive drugs. *Nature* 1996 382(6588): 255-257.
- Macklin KD, Maus AD, Pereira EF et al. Human vascular endothelial cells express functional nicotinic acetylcholine receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 1998 287(1): 435-439.
- Conti-Fine BM, Navaneetham D, Lei S et al. Neuronal nicotinic receptors in non-neuronal cells: new mediators of tobacco toxicity? *Eur J Pharmacol* 2000 393(1-3): 279-294.
- Yun AJ, Bazar KA, Lee PY, et al. The smoking gun: many conditions associated with tobacco exposure may be attributable to paradoxical compensatory autonomic responses to nicotine. *Med Hypotheses* 2005 64(6): 1073-1079.
- Yun AJ, Lee PY, Bazar KA. Can thromboembolism be the result, rather than the inciting cause, of acute vascular events such as stroke, pulmonary embolism, mesenteric ischemia, and venous thrombosis?: a maladaptation of the prehistoric trauma response. *Med Hypotheses* 2005 64(4): 706-716.
- Manzella D, Paolisso G. Cardiac autonomic activity and Type II diabetes mellitus. *Clin Sci (Lond)* 2005 108(2): 93-99.
- Yun AJ, Lee PY, Bazar KA. Many diseases may reflect dysfunctions of autonomic balance attributable to evolutionary displacement. *Med Hypotheses* 2004 62(6): 847-851.

- 21) Nedeljkovic ZS, Gokce N, Loscalzo J. Mechanisms of oxidative stress and vascular dysfunction. *Postgrad Med J* 2003 79(930): 195-199; quiz 198-200.
- 22) Golino P, Ragni M, Cirillo P, et al. Effects of tissue factor induced by oxygen free radicals on coronary flow during reperfusion. *Nat Med* 1996 2(1): 35-40.
- 23) Guthikonda S, Sinkey C, Barenz T, et al. Xanthine oxidase inhibition reverses endothelial dysfunction in heavy smokers. *Circulation* 2003 107(3): 416-421.
- 24) Heitzer T, Brockhoff C, Mayer B, et al. Tetrahydrobiopterin improves endothelium-dependent vasodilation in chronic smokers: evidence for a dysfunctional nitric oxide synthase. *Circ Res* 2000 86(2): E36-41.
- 25) Ambrosio G, Zweier JL, Duilio C, et al. Evidence that mitochondrial respiration is a source of potentially toxic oxygen free radicals in intact rabbit hearts subjected to ischemia and reflow. *J Biol Chem* 1993 268(25): 18532-18541.
- 26) Powell JT. Vascular damage from smoking: disease mechanisms at the arterial wall. *Vasc Med* 1998 3(1): 21-28.
- 27) Kayyali US, Budhiraja R, Pennella CM, et al. Upregulation of xanthine oxidase by tobacco smoke condensate in pulmonary endothelial cells. *Toxicol Appl Pharmacol* 2003 188(1): 59-68.
- 28) Weber C, Erl W, Weber K, et al. Increased adhesiveness of isolated monocytes to endothelium is prevented by vitamin C intake in smokers. *Circulation* 1996 93(8): 1488-1492.
- 29) Stadler N, Eggermann J, Voo S, et al. Smoking-induced monocyte dysfunction is reversed by vitamin C supplementation in vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007 27(1): 120-126.
- 30) Adams MR, Jessup W, Celermajor DS. Cigarette smoking is associated with increased human monocyte adhesion to endothelial cells: reversibility with oral L-arginine but not vitamin C. *J Am Coll Cardiol* 1997 29(3): 491-497.
- 31) Fennessy FM, Moneley DS, Wang JH, et al. Bouchier-Hayes. Taurine and vitamin C modify monocyte and endothelial dysfunction in young smokers. *Circulation* 2003 107(3): 410-415.
- 32) Barbieri SS, Weksler BB. Tobacco smoke cooperates with interleukin-1beta to alter beta-catenin trafficking in vascular endothelium resulting in increased permeability and induction of cyclooxygenase-2 expression in vitro and in vivo. *FASEB J* 2007 21(8): 1831-1843.
- 33) Hawkins BT, Egleton RD, Davis TP. Modulation of cerebral microvascular permeability by endothelial nicotinic acetylcholine receptors. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005 289(1): H212-219.
- 34) Hawkins BT, Abbruscato TJ, Egleton RD, et al. Nicotine increases in vivo blood-brain barrier permeability and alters cerebral microvascular tight junction protein distribution. *Brain Res* 2004 1027(1-2): 48-58.
- 35) Pittilo RM, Mackie IJ, Rowles PM, et al. Effects of cigarette smoking on the ultrastructure of rat thoracic aorta and its ability to produce prostacyclin. *Thromb Haemost* 1982 48(2): 173-176.
- 36) Zhang S, Day I, Ye S. Nicotine induced changes in gene expression by human coronary artery endothelial cells. *Atherosclerosis* 2001 154(2): 277-283.
- 37) Barua RS, Ambrose JA, Eales-Reynolds LJ, et al. Dysfunctional endothelial nitric oxide biosynthesis in healthy smokers with impaired endothelium-dependent vasodilatation. *Circulation* 2001 104(16): 1905-1910.
- 38) Zhang WZ, Venardos K, Chin-Dusting J, et al. Adverse effects of cigarette smoke on NO bioavailability: role of arginine metabolism and oxidative stress. *Hypertension* 2006 48(2): 278-285.
- 39) Barua RS, Ambrose JA, Srivastava S, et al. Reactive oxygen species are involved in smoking-induced dysfunction of nitric oxide biosynthesis and upregulation of endothelial nitric oxide synthase: an in vitro demonstration in human coronary artery endothelial cells. *Circulation* 2003 107(18): 2342-2347.
- 40) Jaimes EA, DeMaster EG, Tian RX, et al. Stable compounds of cigarette smoke induce endothelial superoxide anion production via NADPH oxidase activation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004 24(6): 1031-1036.
- 41) Newby DE, Wright RA, Labinjoh C, et al. Endothelial dysfunction, impaired endogenous fibrinolysis, and cigarette smoking: a mechanism for arterial thrombosis and myocardial infarction. *Circulation* 1999 99(11): 1411-1415.
- 42) Barua RS, Ambrose JA, Saha DC et al. Smoking is associated with altered endothelial-derived fibrinolytic and antithrombotic factors: an in vitro demonstration. *Circulation* 2002 106(8): 905-908.
- 43) Cirillo P, De Rosa S, Pacileo M, et al. Nicotine induces tissue factor expression in cultured endothelial and smooth muscle cells. *J Thromb Haemost* 2006 4(2): 453-458.
- 44) Wang Y, Wang Z, Zhou Y, et al. Nicotine stimulates adhesion molecular expression via calcium influx and mitogen-activated protein kinases in human endothelial cells. *Int J Biochem Cell Biol* 2006 38(2): 170-182.
- 45) Cirillo P, Pacileo M, De Rosa S, et al. HMG-CoA reductase inhibitors reduce nicotine-induced expression of cellular adhesion molecules in cultured human coronary endothelial cells. *J Vasc Res* 2007 44(6): 460-470.
- 46) Albaugh G, Bellavance E, Strande L, et al. Nicotine induces mononuclear leukocyte adhesion and expression of adhesion molecules, VCAM and ICAM, in endothelial cells in vitro. *Ann Vasc Surg* 2004 18(3): 302-307.
- 47) Matetzky S, Tani S, Kangavari S, et al. Smoking increases tissue factor expression in atherosclerotic plaques: implications for plaque thrombogenicity. *Circulation* 2000 102(6): 602-604.
- 48) Bernhard D, Csordas A, Henderson B, et al. Cigarette smoke metal-catalyzed protein oxidation leads to vascular endothelial cell contraction by depolymerization of microtubules. *FASEB J* 2005 19(9): 1096-1107.
- 49) Cucina A, Sapienza P, Corvino V, et al. Nicotine-induced smooth muscle cell proliferation is mediated through bFGF and TGF-beta 1. *Surgery* 2000 127(3): 316-322.
- 50) Wihlborg AK, Wang L, Braun OO, et al. ADP receptor P2Y12 is expressed in vascular smooth muscle cells and stimulates contraction in human blood vessels. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004 24(10): 1810-1815.
- 51) Shanker G, Kontos JL, Eckman DM, et al. Nicotine upregulates the expression of P2Y12 on vascular cells and megakaryoblasts. *J Thromb Thrombolysis* 2006 22(3): 213-220.
- 52) Rival J, Riddle JM, Stein PD. Effects of chronic smoking on platelet function. *Thromb Res* 1987 45(1): 75-85.
- 53) Fusegawa Y, Goto S, Handa S, et al. Platelet spontaneous aggregation in platelet-rich plasma is increased in habitual smokers. *Thromb Res* 1999 93(6): 271-278.
- 54) Sawada M, Kishi Y, Numano F, et al. Smokers lack morning increase in platelet sensitivity to nitric oxide. *J Cardiovasc Pharmacol* 2002 40(4): 571-576.
- 55) Ichiki K, Ikeda H, Haramaki N, et al. Long-term smoking impairs platelet-derived nitric oxide release. *Circulation* 1996 94(12): 3109-3114.

- 56) Smith CJ, Fischer TH. Particulate and vapor phase constituents of cigarette mainstream smoke and risk of myocardial infarction. *Atherosclerosis* 2001 158(2): 257-267.
- 57) Wang Y, Wang L, Ai X, et al. Nicotine could augment adhesion molecule expression in human endothelial cells through macrophages secreting TNF-alpha, IL-1beta. *Int Immunopharmacol* 2004 4(13): 1675-1686.
- 58) Facchinetti F, Amadei F, Geppetti P, et al. Alpha,beta-unsaturated aldehydes in cigarette smoke release inflammatory mediators from human macrophages. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2007 37(5): 617-623.
- 59) Buttner P, S. Mosig S, Funke H. Gene expression profiles of T lymphocytes are sensitive to the influence of heavy smoking: A pilot study. *Immunogenetics* 2007 59(1): 37-43.
- 60) Zhang S, Petro TM. The effect of nicotine on murine CD4 T cell responses. *Int J Immunopharmacol* 1996 18(8-9): 467-478.
- 61) Wattanakit K, Folsom AR, Selvin E, et al. Risk factors for peripheral arterial disease incidence in persons with diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Atherosclerosis* 2005 180(2): 389-397.
- 62) Weatherley BD, Nelson JJ, Heiss G, et al. The association of the ankle-brachial index with incident coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study, 1987-2001. *BMC Cardiovasc Disord* 2007 7: 3.
- 63) Leng GC, Lee AJ, Fowkes FG, et al. The relationship between cigarette smoking and cardiovascular risk factors in peripheral arterial disease compared with ischaemic heart disease. The Edinburgh Artery Study. *Eur Heart J* 1995 16(11): 1542-1548.
- 64) Michaud SE, Dussault S, Groleau J, et al. Cigarette smoke exposure impairs VEGF-induced endothelial cell migration: role of NO and reactive oxygen species. *J Mol Cell Cardiol* 2006 41(2): 275-284.
- 65) Magers T, Talbot P, DiCarantonio G, et al. Cigarette smoke inhalation affects the reproductive system of female hamsters. *Reprod Toxicol* 1995 9(6): 513-525.
- 66) Shin VY, Wu WK, Chu KM, et al. Nicotine induces cyclooxygenase-2 and vascular endothelial growth factor receptor-2 in association with tumor-associated invasion and angiogenesis in gastric cancer. *Mol Cancer Res* 2005 3(11): 607-615.
- 67) Eid HM, Arnesen H, Hjerkin EM, et al. Relationship between obesity, smoking, and the endogenous nitric oxide synthase inhibitor, asymmetric dimethylarginine. *Metabolism* 2004 53(12): 1574-1579.
- 68) Price JF, Mowbray PI, Lee AJ, et al. Relationship between smoking and cardiovascular risk factors in the development of peripheral arterial disease and coronary artery disease: Edinburgh Artery Study. *Eur Heart J* 1999 20(5): 344-353.
- 69) Leone A. Relationship between cigarette smoking and other coronary risk factors in atherosclerosis: risk of cardiovascular disease and preventive measures. *Curr Pharm Des* 2003 9(29): 2417-2423.

COMMENTO

L'Autore, in coerenza col titolo attribuito al lavoro, ha, nei limiti di spazio consentiti e allo stato delle attuali incerte conoscenze, ben sviluppato il legame tra tabagismo e malattie cardiache e vascolari. Appare, infatti ben evidenziata la marcata azione tossica e citotossica delle numerose sostanze volatili contenute nel fumo di tabacco e più specificatamente in quelle gassose che, tra l'altro, esercitano un forte stress ossidativo. Viene descritto con molta cautela ma anche con approfondite argomentazioni di prove sperimentali, l'effetto della nicotina quale massimo responsabile di danno vascolare cardiaco e soprattutto periferico, per l'induzione di alterazioni endoteliali causate dalla ridotta disponibilità dell'Ossido Nitrico.

Il lettore nota inoltre la garbata prudenza, presente in tutto l'elaborato, nell'ipotizzare i vari meccanismi biochimici, molecolari, ematici e coagulativi sottostanti al rapporto tra la responsabilità diretta o mediata del contenuto del fumo. L'elencazione delle sigle e delle abbreviazioni raccolte in unica pagina possono rendere meno agevole la lettura. Validi, invece, la tabella 1 sia per la sintesi della pubblicazione sia quale aiuto clinico per il Medico.

Approfittiamo per ricordare il 31 maggio è stata celebrata la **Giornata Mondiale senza tabacco**, indetta dall'Oms, per combattere il fumo, un male che in Italia causa 80 mila decessi l'anno, secondo l'Istituto Mario Negri di Milano, e che purtroppo è in aumento fra i giovani: quasi il 16% inizia prima dei 15 anni. È diffusa la coscienza dei danni da fumo, e le statistiche confermano che è un killer silente e pericoloso: il fumo risulta la seconda causa di morte a livello mondiale ed attualmente alle sigarette è attribuibile il decesso di un adulto su dieci. Questa giornata servirà a sensibilizzare e ricordare che il fumo è uno dei nemici numero uno e non provoca solo un aumento del rischio di malattie cardiovascolari ma anche aumenta il rischio di sviluppare altre patologie gravi, come ictus, tumori e malattie respiratorie. Il lavoro del gruppo di Napoli in maniera scientifica e con eleganza entra nella fisiopatologia dei danni da fumo sull'apparato cardiovascolare. La bibliografia è esaustiva e la lettura è piacevole.

Un inatteso riscontro di coartazione aortica

An unexpected finding of aortic coarctation

Gregory Dendramis, Giuseppe Coppola, Rosa Maria Grisanti, Benedetta La Fata, Egle Corrado, Alfonso Lo Presti, Fabio Fazzari, Pasquale Assennato, Salvatore Novo

Dipartimento Medicina Interna, Malattie Cardiovascolari e Nefrourologiche.
U.O. di Cardiologia. Università degli Studi e A.O.U.P. "P. Giaccone" Palermo

La coartazione aortica è una malformazione congenita che solitamente viene diagnosticata e corretta in età precoce. La sopravvivenza a lungo termine di pazienti con coartazione aortica non sottoposta a correzione chirurgica è molto rara, a causa delle severe complicanze cardiovascolari. Esponiamo il caso di un paziente di 63 anni affetto da ipertensione arteriosa, giunto alla nostra osservazione per sindrome coronarica acuta, al quale è stata posta inaspettatamente la diagnosi di coartazione aortica. Il paziente è stato brillantemente sottoposto ad angioplastica coronarica e successivamente è stata corretta la coartazione aortica con dilatazione e stent con ottimo risultato clinico.

Coarctation of the aorta is a congenital malformation usually diagnosed and corrected early in life. Survival to older age is rare in patients who have not undergone correction. This is due to severe cardiovascular complications. We explain the case of a patient suffering from hypertension, came to our observation for acute coronary syndrome. In this patient the diagnosis of aortic coarctation was performed at the age of 63 years. The patient was successfully treated with coronary angioplasty and coarctation of the aorta was later corrected with dilation and stent with an excellent clinical outcome.

(*It. J. Practice cardiol.* 3/2011) – <http://www.ancecardio.it>

Caso Clinico

Un uomo di 63 anni affetto da ipertensione arteriosa e diabete mellito di tipo 2, giungeva alla nostra osservazione per dolore toracico. Il paziente era in terapia con ramipril, atenololo, amlodipina, doxazosina e ipoglicemizzanti orali.

All'esame obiettivo i polsi arteriosi periferici erano presenti, iposfigmiche le arterie femorali, con assenza di soffi patologici. L'esame obiettivo cardiaco evidenziava di soffio sistolico 2/6 Levine al precordio, non irradiato ai vasi del collo.

L'ECG evidenziava: ritmo sinusale, frequenti battiti ectopici ventricolari e sopraventricolari, complessi QS da V1 a V4, DIII e aVF, onde T di aumentati voltaggi e branche simmetriche da V2 a V5, segmento ST sottoslivellato (1 mm) in V6 e DII, quadro suggestivo di ischemia sub-endocardica

anteriore. I marker di necrosi miocardica erano positivi (Troponina I all'ingresso 6,9 ng/ml-valori normali:<0.4 ng/ml), nei limiti i restanti esami di laboratorio.

L'esame ecocardiografico evidenziava un ventricolo sinistro di normali dimensioni con spessori parietali aumentati, non evidenti difetti della cinesi segmentaria; indici di funzione sistolica conservati (FE 55%); atrio sinistro dilatato; bulbo aortico di calibro normale; semilunari aortiche sclerotiche; Insufficienza Mitralica e Insufficienza Aortica lievi. Per la scadente finestra acustica non è stato possibile valutare la morfologia della valvola aortica. Il paziente veniva trattato con ASA, clopidogrel, enalapril, metoprololo ed atorvastatina.

Il paziente veniva quindi sottoposto a studio coronarografico, con approccio per via femorale; tuttavia non si riuscivano a visualizzare i vasi coronarici, infatti l'aortografia

Key words:
Aortic coarctation,
thoracic aorta,
arterial hypertension,
therapy and surgery.

@ 2011 ANCE
Ricevuto il 13/04/2011
accettato il 14/06/2011

Corresponding author:

GREGORY DENDRAMIS, MD.
C.DA S.CATERINA SNC,
90037 PIANA DEGLI ALBANESE
PALERMO – ITALY
E-MAIL:
GREGORYDENDRAMIS@LIBERO.IT
TEL-FAX:
0039-0918574873
MOBILE:
0039-3289516850

toraco-addominale mostrava una interruzione "a cul di sacco" a livello dell'aorta toracica discendente che impediva il passaggio dei cateteri. Per tale motivo si decideva di sottoporre il paziente ad angio-TC, che evidenziava una stenosi istmica serrata e preocclusiva dell'aorta toracica subito al di là dell'origine dell'arteria succlavia di sinistra (coartazione aortica) con attivazione di tutti i circoli di compenso sovra e sottodiaframmatici (vedi figura 1). In particolare era presente ipertrofia delle arterie mammarie interne, delle toraciche laterali, delle intercostali e delle arterie epigastriache. Veniva riscontrata inoltre una riduzione di calibro dell'aorta discendente (DT max di 2,2 cm) e dell'aorta addominale (tratto sovra renale DT max 1,5 cm, tratto sottorenale DT max 1,2 cm).

Alla luce di tali dati veniva quindi posta diagnosi di coartazione aortica e il paziente veniva sottoposto a coronaro-ventricolografia da via radiale destra, che evidenziava stenosi critica (80%) dell'arteria Interventricolare Anteriore su tratto apicale; stenosi critica (70%) del ramo primo diagonale, subocclusione (99%) dell'arteria Circonflessa all'inizio del tratto distale, stenosi critica dell'arteria Interventricolare Posteriore (da a. Coronaria destra) di piccolo calibro.

All'aortografia: evidenza di valvola aortica verosimilmente bicuspidale. L'aorta si presentava occlusa dopo l'origine dell'arteria Succlavia. Pressioni 200/100 mmHg. Alla ventricolografia: ventricolo sinistro di volume ai limiti superiori, ipocinesia anterolaterale, contrattilità globale moderatamente ridotta (FE 45-50%). Alla luce del quadro anatomico-clinico si procedeva ad angioplastica su arteria Circonflessa rimandando in seconda seduta l'intervento di correzione della coartazione aortica (vedi figura 2). Trattandosi di una stenosi serrata, ma con minimo lume residuo, si è successivamente eseguito un intervento di correzione mediante approccio percutaneo. Durante la procedura si è proceduto all'interruzione dell'arco aortico distalmente all'arteria succlavia sinistra, perforata con radiofrequenza, dilatata con pallone 5 x 40 mm ed impianto di stent. Il successivo decorso è stato privo di complicanze; il paziente si è mantenuto asintomatico e in buon compenso emodinamico.

Il paziente veniva dimesso in terapia con metoprololo, enalapril, clopidogrel, atorvastatina, amlodipina, glicazide, metformina, ranitidina.

Il decorso postoperatorio era soddisfacente ed il paziente veniva pertanto dimesso in settima giornata.

L'Holter pressorio eseguito dopo due settimane e dopo un mese evidenziava un profilo pressorio adeguatamente controllato dalla terapia. L'angio-TC dell'aorta con mezzo di contrasto mostrava: presenza di endoprotesi istmica in sede, senza apprezzabili segni di stenosi, ectasia del tronco brachio-cefalico (Dt max 21 mm) e dell'arteria succlavia di destra (Dt max 16 mm), l'origine dell'arteria succlavia sinistra era parzialmente coperta dalle maglie protesiche;



Figura 1: Angio-TC: evidenza di stenosi istmica serrata e preocclusiva dell'aorta toracica subito al di là dell'origine dell'arteria succlavia di sinistra (coartazione aortica).

persisteva l'ectasia compensatoria del circolo collaterale intercostale e mammario interno/epigastriaco. Dopo 1 mese dalla dimissione il paziente eseguiva test ergometrico che non evidenziava ischemia inducibile, con profilo pressorio normale.

Discussione

La prima forma di coartazione aortica fu descritta da Morgagni nel 1771, da allora diversi casi sono stati riportati in letteratura. La storia naturale della coartazione si caratterizza per l'insorgenza di complicanze cardiovascolari quali ipertensione arteriosa e cardiopatia ischemica, e raramente i soggetti affetti superano la quinta decade di vita (1-2). Nella maggior parte dei casi viene diagnosticata in età precoce (rappresenta dal 5% al 10% delle malformazioni cardiovascolari congenite) ma esistono casi in cui può passare inosservata fino all'età adulta (3).

Se non trattata la maggior parte dei soggetti non supera la quinta decade di vita e pochissimi arrivano all'età adulta (4-5).

L'età della correzione è importante ai fini della prognosi e della sopravvivenza a lungo termine (6-7); infatti si è visto che più avanzata è l'età di correzione chirurgica della malformazione, maggiore è l'incidenza di ipertensione persistente. Bouchart e coll. hanno riportato i risultati di un follow-up a lungo termine in 35 pazienti sottoposti ad intervento di riparazione della coartazione ad un'età maggiore di 20



Figura 2: Angioplastica su arteria Circonflessa all'inizio del tratto distale.

anni. Tra questi, tutti i pazienti operati oltre i 40 anni rimanevano ipertesi e necessitavano di terapia antiipertensiva a lungo termine (8). Anche Aris e Bauer riportano casi di riparazione chirurgica di coartazione aortica nell'età adulta (9-10). Questi studi dimostrano che in seguito a correzione della malformazione si ha un miglior controllo della pressione arteriosa, ma dopo i 60-70 anni non è dimostrato un sicuro beneficio dalla riparazione della coartazione. Nel nostro caso, il paziente presentava come sintomo d'esordio una sindrome coronarica acuta, che ne ha motivato il ricovero; nonostante presentasse le complicanze della coartazione aortica, quali l'ipertensione arteriosa e la cardiopatia ischemica (malattia coronarica trivasale), egli riferiva un discreto benessere fino al momento del ricovero e buon controllo dei livelli pressori con la terapia medica. Inoltre, l'assenza di discrepanze tra i polsi arteriosi, non induceva alcun sospetto iniziale di coartazione aortica. In considerazione del quadro coronarico, si è optato per il trattamento della lesione colpevole tramite rivascolarizzazione percutanea e in un secondo momento il paziente è stato indirizzato alla correzione del difetto aortico mediante approccio percutaneo.

Conclusioni

Il nostro caso clinico dimostra come sia possibile che una malformazione congenita possa passare inosservata per molti anni ed essere diagnosticata in maniera casuale in seguito alla comparsa delle sue complicanze, nel caso discusso una sindrome coronarica acuta. La mancata diagnosi in età precoce probabilmente è attribuibile all'attivazione di circoli di compenso sovra e sottodiaframmatici che ha comportato un normale sviluppo anatomico del paziente. L'ipertensione era l'unico elemento manifesto, che tuttavia era ben controllato dalla terapia medica. Dopo il trattamento del difetto anatomico l'ipertensione arteriosa è persistita ma il paziente, anche se già in età adulta, ha presentato un miglior controllo dei valori pressori a dosi farmacologiche minori.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Bayley RH, Holoubek JE. COARCTATION OF THE AORTA AT OR ABOVE THE ORIGIN OF THE LEFT SUBCLAVIAN ARTERY. *Br Heart J.* 1940 Jul;2(3):208-212.
- 2) Bonnet L.M. Sur la lesion dite stenose congenitale de l'aorte dans la region de l'isthme. *Rev. Med. (Paris)*1903, 23: 108.
- 3) Grech V: Diagnostic and surgical trends, and epidemiology of coarctation of the aorta in a population-based study. *Int J Cardiol* 1999, 68:197-202.
- 4) Campbell M. Natural history of coarctation of the aorta. *Br Heart J* 1970;32:633-40.
- 5) Jenkins NP, Ward AR: Coarctation of the aorta: natural history and outcome after surgical treatment. *QJM* 1999, 92:365-371.
- 6) Grillo R, Calcaterra G, Pipitone S et al. Aortic coarctation in children. Experience with 28 cases. *Giornale Italiano di Cardiologia* 1981, 11: 1481-91.
- 7) Brouwer RM, Erasmus ME, Ebels T, Eijgelaar A. Influence of age on survival, late hypertension, and recoarctation in elective aortic coarctation repair. Including long-term results after elective aortic coarctation repair with a follow-up from 25 to 44 years. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;108:525-31.
- 8) Bouchart F, Dubar A, Tabley A et al. Coarctation of the aorta in adults: surgical results and long-term follow-up. *Ann Thorac Surg* 2000;70:1483-9.
- 9) Aris A, Subirana MT, Ferres P, Torner-Soler M. Repair of aortic coarctation in patients more than 50 years of age. *Ann Thorac Surg* 1999;67:1376-9.
- 10) Bauer M, Alexi-Meskishvili VV, Bauer U, Alfaouri D, Lange PE, Hetzer R. Benefits of surgical repair of coarctation in patients older than 50 years. *Ann Thorac Surg* 2001; 72:2060- 4.

COMMENTO

Ci è sembrato utile pubblicare questo lavoro perchè dimostrativo di come un E/O completo con la palpazioni delle arterie femorali e la misurazione della PA anche per una volta sola, ai quattro arti ed una mancata spiegazione di un SS di 2/6 che scompare con gli atti del respiro, possono essere indicativi di una patologia più importante. In questo caso di una cardiopatia congenita : la coartazione aortica.

Inoltre in ogni bambino dopo i 3-5 anni il pediatra dovrebbe sempre misurargli la PA (come da noi pubblicato: ipertensione arteriosa in età pediatrica Dic 2010).

Farmaci equivalenti e gestione dei pazienti con malattie cardiovascolari

OPINIONE

Prof. Enrico Agabiti Rosei

Direttore Clinica Medica Generale Università di Brescia
Tel. 39 030 396044 or +39 030 3995.251
Fax +39 030 3388147

Introduzione: cosa è un farmaco generico o equivalente.

Il "farmaco generico" o "equivalente" è stato introdotto con la legge finanziaria del 1996 (L. 28/12/95) che lo definisce: "Farmaco, la cui formulazione non sia più protetta da brevetto, a denominazione generica del principio attivo seguita dal nome del titolare della A.I.C. (Autorizzazione alla Immissione in Commercio).

Pertanto alla scadenza del brevetto di un farmaco, diventa possibile la sua produzione e commercializzazione ad un costo assai basso, tale da consentire un considerevole risparmio economico per il Servizio Sanitario Nazionale e per gli stessi pazienti che devono utilizzarlo, non di rado in terapie a lungo termine.

Il concetto di equivalenza tra farmaco generico e farmaco di origine (cosiddetto di "marca" o "branded") si basa su studi comparativi di bioequivalenza. Il produttore di un farmaco equivalente, infatti, per ottenere l'Autorizzazione all'Immissione in Commercio, deve produrre dati che ne dimostrino la qualità e la bioequivalenza, ovvero un profilo farmacocinetico (curva delle concentrazioni plasmatiche nel tempo) sovrapponibile a quello del prodotto di marca.

Le autorità regolatorie ritengono che la bioequivalenza sia di per sé garanzia di piena efficacia.

In effetti, una metanalisi di studi controllati che avevano valutato l'effetto clinico in ambito cardiovascolare dei farmaci generici nei confronti di quelli "branded", ha dimostrato una efficacia sostanzialmente sovrapponibile. In particolare, sono stati presi in esame 47 articoli riguardanti 9 sottoclassi di farmaci cardiovascolari: una sostanziale equivalenza clinica, su obiettivi intermedi, è stata osservata in 7 studi su 7 con beta bloccanti, in 10 su 11 con diuretici, in 5 su 7 con calcio antagonisti, in 3 su 3 con antiaggreganti piastrinici, in 2 su 2 con statine ed in 1 su 1 con ACEinibitori o alfa bloccanti.

Anche con farmaci caratterizzati da un ristretto indice terapeutico è stata registrata una chiara equivalenza clinica (un singolo studio con farmaci antiaritmici - di classe 1 - e 5 su 5 con warfarin).

Tutto questo è certamente confortante, anche se alcuni punti devono essere tenuti ben presenti ogni volta che il medico vuole procedere, nel singolo paziente, alla sostituzione della terapia precedente per prescrivere un farmaco generico, come verrà meglio precisato in seguito. Infatti, non si deve trascurare il fatto che gli studi di bioequivalenza vengono generalmente condotti in persone giovani, sane, che non assumono altri farmaci, quindi in condizioni diverse dalla realtà clinica, in cui molto spesso vengono trattati pazienti anziani, con numerose malattie concomitanti, che richiedono sovente una specifica politerapia farmacologica.

Inoltre, i non numerosi studi di equivalenza clinica son stati condotti generalmente in piccoli gruppi di pazienti, e l'assenza di differenze significative nei risultati medi ottenuti non esclude che nel singolo paziente l'introduzione del farmaco generico possa determinare un risultato diverso da quello ottenuto in precedenza.

Vantaggi e possibili limitazioni dei farmaci generici.

Il principale vantaggio dell'impiego dei farmaci generici è rappresentato dalla riduzione dei costi, che a sua volta può consentire di liberare risorse per un miglior trattamento dei pazienti.

Nelle malattie cardiovascolari che spesso richiedono un trattamento di lunga durata, un aspetto che deve essere tenuto in considerazione è rappresentato dalla necessità che il paziente sia aderente alla terapia descritta.

Infatti, l'aderenza alla terapia è una condizione fondamentale per ottenere il miglior risultato possibile in termini di riduzione della morbilità e della mortalità. I farmaci generici, a motivo del loro basso costo, completamente, o quasi, rimborsato dal Servizio Sanitario Nazionale, favoriscono l'aderenza al trattamento, poiché è noto che il paziente chiamato a contribuire anche parzialmente alla spesa dei farmaci, può non aderire in modo ottimale alla terapia. D'altro canto, deve essere tenuto presente che la grande quantità di preparati disponibili, contenenti la stessa dose di farmaco, ma con diverso aspetto commerciale, possa generare confusione, soprattutto nei pazienti anziani, in modo particolare quando le confezioni vengono assai spesso cambiate, soprattutto dal farmacista.

Tutto questo può indurre errori importanti, come sospendere temporaneamente l'assunzione del farmaco, o addirittura assumere due volte lo stesso farmaco perché in confezioni di aspetto differente. È necessario quindi evitare frequenti sostituzioni delle confezioni dello stesso principio attivo prodotto da industrie diverse. Inoltre è buona norma affidarsi alle migliori aziende produttrici di generici esistenti sul mercato, che possono assicurare elevati standard qualitativi.

Certamente, è molto importante una collaborazione attiva tra medico curante, farmacista e paziente, che renda quest'ultimo perfettamente consapevole di tutti gli aspetti connessi alla prescrizione del farmaco generico, e quindi rassicurato sulla efficacia della sostituzione terapeutica.

Raccomandazioni per le più appropriate procedure pratiche in grado di garantire con efficacia e sicurezza la sostituzione terapeutica e la prescrizione di un farmaco generico.

È necessario definire linee guida di comportamento che possano indicare la migliore pratica clinica in grado di conciliare la necessità di ridurre i costi con la indispensabile trasparenza, tenendo conto dei dati che derivano dall'evidenza clinica.

I punti chiave relativi al concetto di equivalenza, alla "governance" e alla pratica clinica che devono essere tenuti in conto per definire le linee di comportamento sono i seguenti:

- La convinzione che un farmaco generico "bioequivalente" sia equivalente anche dal punto di vista clinico può non essere sempre corrispondente al vero, almeno in alcuni casi, in verità non frequenti.
- L'evidenza di una ben dimostrata bioequivalenza deve essere pubblicizzata dalle aziende produttrici in modo trasparente.
- Le autorità regolatorie devono applicare i più elevati standard di controllo di qualità non solo per i farmaci "di marca", ma anche per i generici.
- Tutti i soggetti interessati e quindi anche i pazienti, devono essere coinvolti nello sviluppo delle politiche decisionali.
- I criteri decisionali devono essere trasparenti e accessibili, con la piena consapevolezza e l'accordo del medico, ed il consenso informato da parte del paziente.
- I pazienti devono poter ricevere le più aggiornate e complete informazioni sui farmaci generici, tenendo conto dell'efficacia, della possibile incidenza di effetti collaterali, e anche della possibilità di terapie alternative.
- Le procedure di sostituzione devono avere una base razionale e riferite in modo assolutamente trasparente, soprattutto quando esse sono principalmente motivate da ragioni economiche.
- Le procedure analitiche relative ai farmaci generici devono essere migliorate, secondo le indicazioni della European Medicines Agency.

Conclusioni

La disponibilità di farmaci equivalenti rappresenta un'opportunità estremamente importante per i cittadini e per il Servizio Sanitario Nazionale perché consente una notevole riduzione dei costi e, quindi nello stesso tempo, può liberare risorse da destinare ad un più efficace trattamento. È auspicabile che una parte consistente del risparmio economico possa essere destinata alla ricerca scientifica, anche indirizzata al più appropriato impiego di vecchi e nuovi farmaci.

Le prescrizioni di un farmaco equivalente, in sostituzione del farmaco originale, di riferimento, è un processo delicato e impegnativo, che deve essere svolto con assoluta trasparenza e deve coinvolgere pienamente i pazienti, i medici e gli altri operatori sanitari, impegnati in una collaborazione virtuosa, finalizzata ad ottenere i risultati ottimali da una terapia efficace e ben tollerata, costantemente monitorata e valutata.

Riferimenti bibliografici

- 1) Gruppo di Studio SIF sui medicinali equivalenti. Position paper della Società Italiana di Farmacologia: Farmaci equivalenti. Quaderni della SIF 2011; 25: 4-12.
- 2) David BM, Nwakama PE, Buehler GJ, Cinner DP, Haidar SH, Patel DT, Yang Y, Yu LX, Woodcock J. Comparing generic and innovator drugs: a review of 12 years of bioequivalence data from the United States Food and Drug Administration. *Ann Pharmacother* 2009; 43: 1583-97.
- 3) Degli Esposti L., Saragoni S., Benemei S., Batacchi P., Geppetti P., Di Bari M., Marchionni N., Sturani A., Buda S., Degli Esposti E. Adherence to antihypertensive medications and health outcomes among newly treated hypertensive patients. *ClinicoEconomics and Outcomes Research* 2011; 3: 47-54.
- 4) Mazzaglia G., Ambrosioni E., Alacqua M., Filippi A, Sessa E, Immordino V, Borghi C, Brignoli O, Caputi AP, Cricelli C, Mantovani L G. adherence to Antihypertensive Medications and Cardiovascular Morbidity Among Newly Diagnosed Hypertensive Patients. *Circulation* 2009; 120: 1598-605.
- 5) Degli Esposti L, Saragoni S, Batacchi P, ed all. Antihypertensive therapy among newly treated patients: an analysis of adherence and cost of treatment over years. *Clinicoeconomics Outcomes Res* 2010; 2: 113-20.
- 6) Goldman DP, Joyce GF, Escarce JJ, Pace JE, Solomon MD, Laouri M, Landsman PB, Teutsch SM. Pharmacy Benefits and the Use of Drugs by the Chronically Ill. *JAMA* 2004; 291: 2344-50.
- 7) Shrank WH, Hoang T, Ettner SL, ed al. The Implications of Choice: Prescribing Generic or Preferred Pharmaceuticals Improves Medication Adherence for Chronic Conditions. *Arch Intern Med* 2006; 166: 332-7.
- 8) Rega c, Gamberini L, De Rosa M. Analisi dei consumi di farmaci equivalenti e valutazione delle possibili criticità legate alla variabilità di marche e confezioni. *Bollettino SIFO* 2011; 57: 54-62.
- 9) Kesselheim AS, Misono AS, Lee JL, Stedman MR, Brookhert MA, Choudhay NK, Shrank WH. Clinical equivalence of generic and brand-name drugs used on cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2008; 300: 2514-26.
- 10) Johnston A, Asmar R, Dohlöf B, Hill K, Jones DA, Jordan J, Livingston M, Mac Gregor G, Sobanja M, Stofylas P, Agabiti Rosei E, Zamorano J. Generic and therapeutic substitution: a viewpoint on achieving best practice in Europe. *BJ Clin Pharmacol.*, 2011 (in press).

Scompenso Cardiaco in gravidanza

Claudio Fabris

Cardiologo ANCE -Segretario Regionale ANCE del Veneto-
Via G. Mazzini, 4/5 30171 Mestre (VE) Tel. 041 987318, cell. 338 1618282 fabriscardiologo@libero.it

Nel lontano 18 dicembre 1969 ho sostenuto un concorso per Primario di Cardiologia presso l'Ospedale di Pordenone: per la prova pratica mi fu assegnata una paziente dell'età di circa 35 anni, che 4-5 mesi prima aveva partorito mediante taglio cesareo un maschietto e i cui ultimi 3 mesi di gravidanza erano stati contrassegnati da progressiva dispnea da sforzo, ortopnea notturna, facile affaticabilità e successivamente edemi agli arti inferiori e oliguria con nicturia.

Dopo il parto la sintomatologia si era un po' attenuata nei primi tempi, rimanifestandosi successivamente.

Per quanto ricordo il quadro obiettivo clinico, elettrocardiografico e il telecuore (le indagini all'apparato cardiaco allora si limitavano sostanzialmente a questi esami) deponevano per uno scompenso congestizio in 3° classe NYHA, in soggetto con toni cardiaci frequenti, discretamente validi, pause apparentemente libere, qualche fine crepitazione alle basi polmonari, discreta cardiomegalia ed epatomegalia, edema perimalleolare, normali valori pressori.

Presidente della Commissione d'esame era il Prof. Paolo Introzzi, cattedratico dell'Università di Pavia, autore del Trattato Italiano di Medicina Interna in ben 30 volumi, una autentica miniera di cognizioni mediche, ora scomparso dalle librerie mediche perché non più aggiornato da molti anni.

Dopo aver visitato la paziente e preso visione dell'ECG, che evidenziava tachicardia sinusale e una ipertrofia VS con sovraccarico, esposi alla Commissione le mie considerazioni, escludendo man mano, alla base dello scompenso riscontrato, una cardiopatia valvolare, ischemica, ipertensiva e prospettando la diagnosi di miocardiopatia peri-partum (MPP).

Ricordo che il Prof. Introzzi si dimostrò molto attento alla esposizione, volgendo lo sguardo alternativamente sull'ECG che era sul suo tavolo e sul telecuore sul diafanoscopio, con una attenzione che era molto più rivolta al caso clinico e alla possibile diagnosi che al mio esame. Alla fine convenne con le mie conclusioni e anche a quella per cui la cardiopatia riscontrata difficilmente sarebbe potuta guarire.

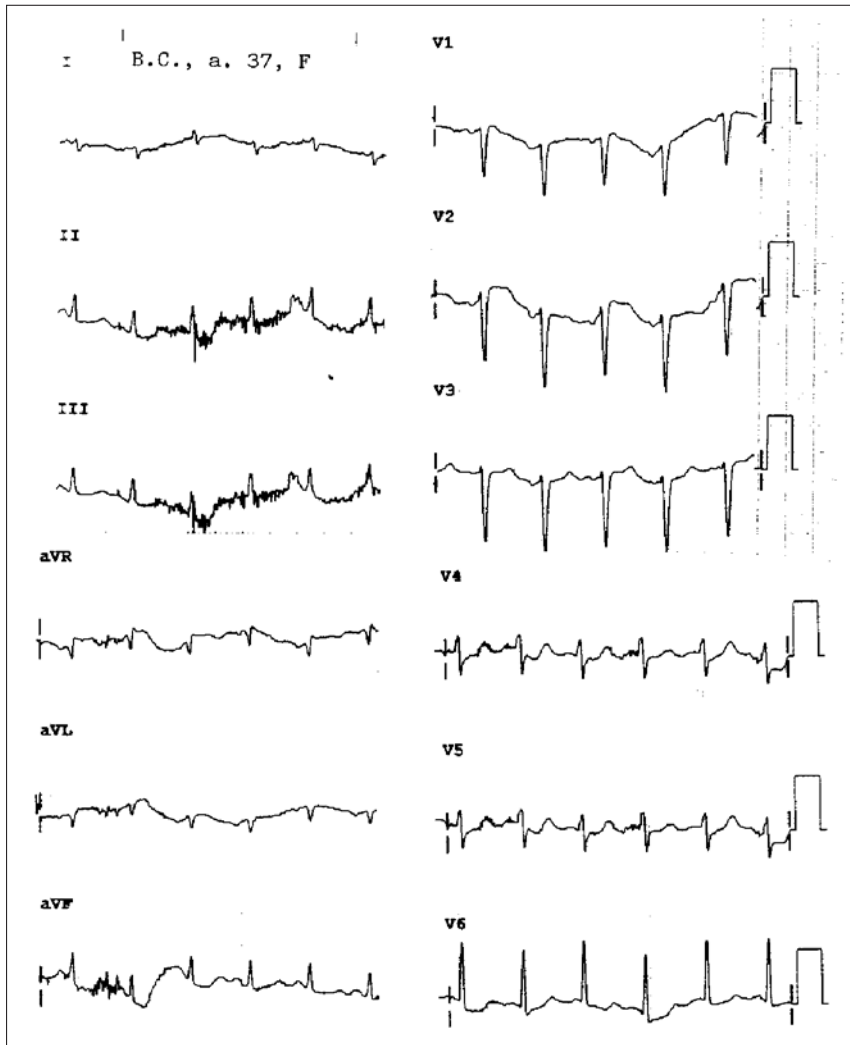
Ho esposto questo lontano ricordo di gioventù per confrontarlo con le possibilità di diagnosi, prognosi e terapia attuali in tale patologia: a distanza di oltre 40 anni mi si è infatti recentemente presentata ambulatoriamente una paziente che mi ha molto ricordato il caso di cui sopra: si trattava di una signora di 37 anni, alla 38° settimana della sua 2° gravidanza. La 1° si era conclusa 6 anni prima con taglio cesareo alla 36° settimana per ipertensione (sino a 200/120) e pre-eclampsia. Successivamente la paziente aveva assunto clonidina 0,150 per 2 e poi per 1/die per 2-3 anni, più per prevenzione e abitudine che per rilievi di incremento pressorio.

L'esame obiettivo clinico e l'ECG non evidenziavano segni di cardiopatia, P.A. 120/75, per cui ho rassicurato l'interessata, augurandole un felice parto e un bel bambino.

10 giorni dopo la paziente è stata invece ricoverata d'urgenza in ginecologia, ove è stato effettuato ancora un taglio cesareo, questa volta per distocia adinamica, non emergendo comunque segni di cardiopatia.

Dopo 4 giorni di regolare decorso post-operatorio la paziente è stata dimessa, ma dopo altri 3 giorni è dovuta rientrare per comparsa di febbre su 38.5°. È stata valutata anche dall'infettivologo, con esecuzione di emocolture ed esami sierologici (risultati poi tutti negativi) ed è stata trattata con antibiotici a largo spettro.

Dopo altri 3 giorni, in seguito alla comparsa di dispnea lentamente ingravescente, seguita dal riscontro di ipofonesi plessica e fini crepitazioni alle basi polmonari e di versamento pleurico bilaterale alla xgrafia del torace, è stata trasferita dapprima in UCIC, subito dopo in Rianimazione, ove è stata sottoposta a intubazione e respirazione assistita, con riscontro all'ECOOG di cardiopatia ipocinetica-dilatativa con significativa disfunzione sisto-diastolica VS (E/E': 10, FE: 38%), VD lievemente ipocinetico con moderata insufficienza tricuspide, PAPS 35, all'ECG tachicardia sinusale (150/m') con modeste alterazioni della fase di ripolarizzazione VS (ECG n.1).

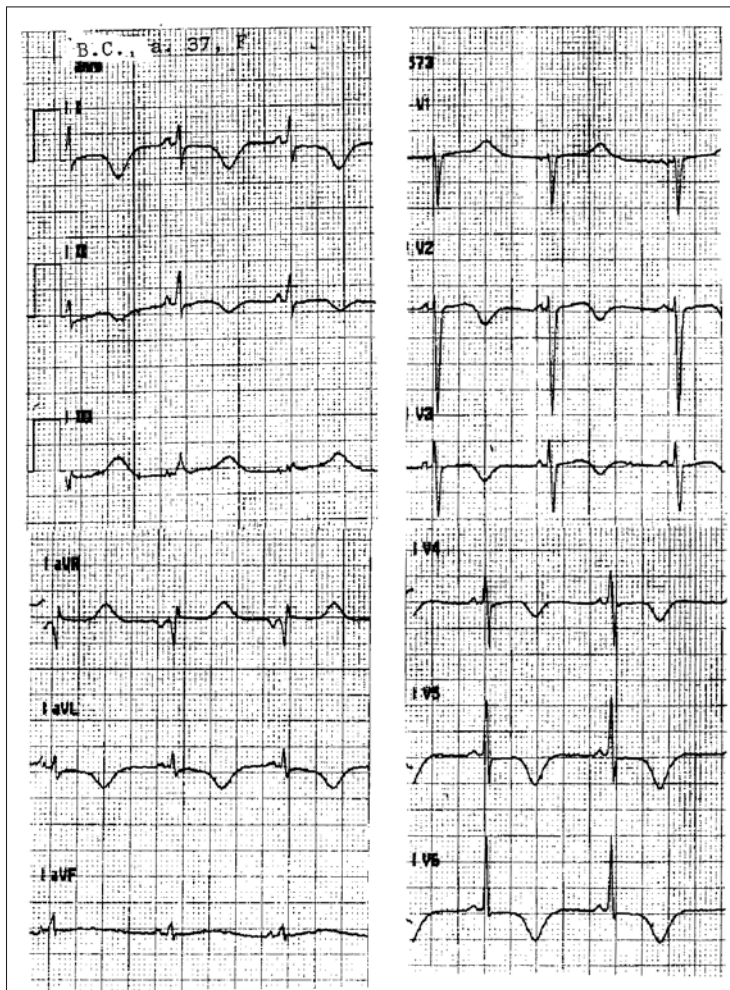


ECG n°1 (eseguito in Rianimazione): Tachicardia sinusale (150/m'). Modeste alterazioni della fase di ripolarizzazione VS.

Si è proceduto a drenaggio pleurico bilaterale, trattamento intensivo dello scompenso secondo le tradizionali linee-guida, con O₂, furosemide, carvedilolo in piccole dosi, aceinibitori, spironolattone, con progressivo miglioramento clinico.

Gli ECG eseguiti nei 10 giorni successivi hanno evidenziato un progressivo rallentamento della FC, con onda T negativa in D1, D2, aVL e da V2 a V6 (ECG n.2): va ricordato che alterazioni di ST-T sono presenti nel 96% dei casi di MPP. Tale aspetto si è poi progressivamente attenuato (ECG n.3) e infine vi è stata completa normalizzazione dopo la dimissione, quando la paziente è ritornata alla mia osservazione (ECG n. 4)

Anche l'ECOOG ha dimostrato un progressivo miglioramento già a partire dal decorso intraospedaliero, passando da una funzione contrattile VS del 38% al 45 - 56 - 63% e a di-



ECG n°2: Ritmo sinusale (74/m'). Onda T negativa in sede anteriore.

stanza di 6 mesi l'obiettività clinica, l'ECG e l'ECOCG hanno confermato la completa guarigione della paziente.

Rispetto al caso di 42 anni fa quali progressi ha compiuto la cardiologia nei confronti della MPP?

Non molti, anche considerando le recenti conclusioni sull'argomento della Società Europea di Cardiologia (*European Journal of Heart Failure*, 2010, 12, 767-778), che definisce tale malattia come: "una miocardiopatia idiopatica che si manifesta con uno scompenso secondario a disfunzione sistolica ventricolare sn verso la fine della gravidanza o nei mesi successivi, qualora non si trovino altre cause di scompenso. E' quindi una diagnosi per esclusione. Il ventricolo sn può non essere dilatato, ma la frazione di eiezione è quasi sempre ridotta al di sotto del 45%".

Per quanto riguarda l'eziopatogenesi, anche se un preciso e unico meccanismo causale rimane indefinito, sembrano avere rilievo i fattori di rischio tradizionale, come l'ipertensione, il diabete, il fumo, e altri fattori correlati con la gravidanza: età, numero di gravidanze, gemellarità, abuso di farmaci, malnutrizione.

Possono avere un ruolo significativo eventuali antigeni virali o batterici, e anche nel nostro caso la concomitanza con temperatura febbrile non può far escludere questa ipotesi, benché gli esami culturali e sierologici siano risultati negativi. Tali agenti possono agire come tali o con meccanismo autoimmune, che è stato invocato anche nei confronti di antigeni fetali.

Probabilmente il dato più rilevante di recente acquisizione, sottolineato dalla pubblicazione della Società Europea di Cardiologia, sembra rappresentato dal coinvolgimento di uno

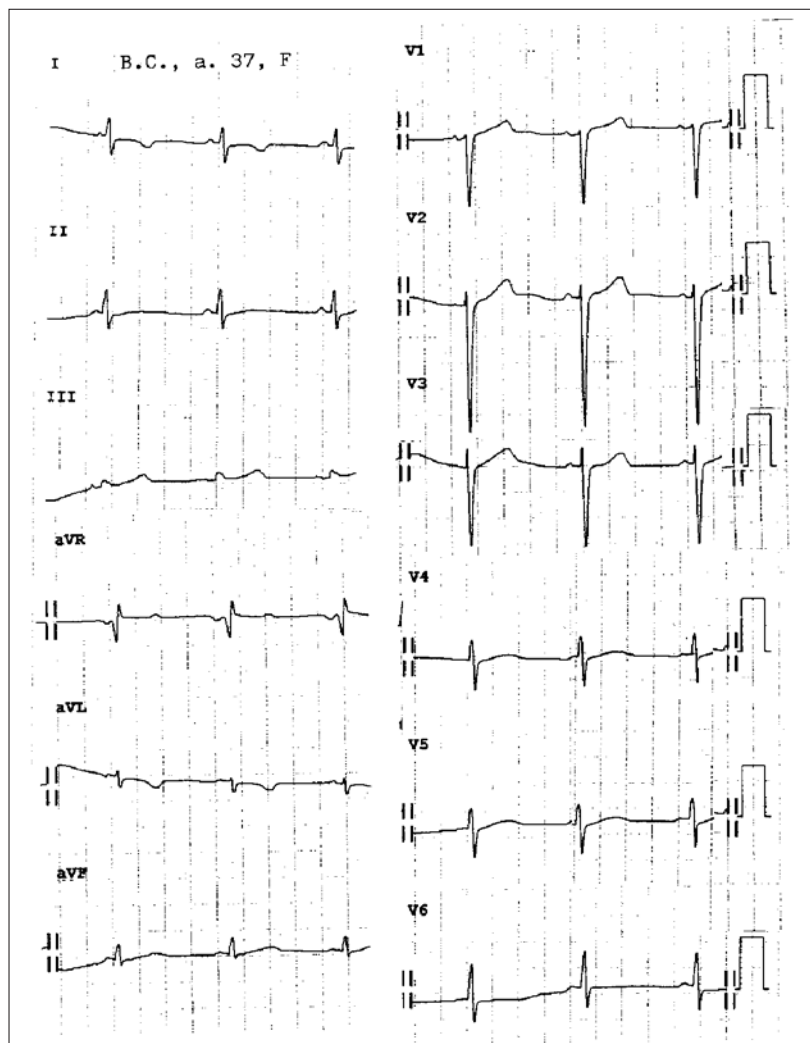
“stress” a carico della cascata ossidativa, per cui nella MPP vi sarebbe un aumento dei livelli serici di lipoproteine a bassa densità ossidate, con aumento di prolattina e suoi frammenti (catepsina D) che possono inibire la proliferazione endoteliale e favorire l’apoptosi. Ne discenderebbe, secondo studi sperimentali sull’animale, un ruolo protettivo di farmaci come la bromocriptina, antagonista recettoriale della prolattina.

La prevalenza della malattia negli USA varia fra 1:1300 e 1:15000 gravidanze, ma giunge sino a 1:1000 nel Sudafrica e 1:300 in Haiti, paesi ove sono state condotte le maggiori ricerche statistiche. La recidiva è frequente nelle gravidanze successive, che quindi sono sconsigliate in donne già colpite dalla malattia.

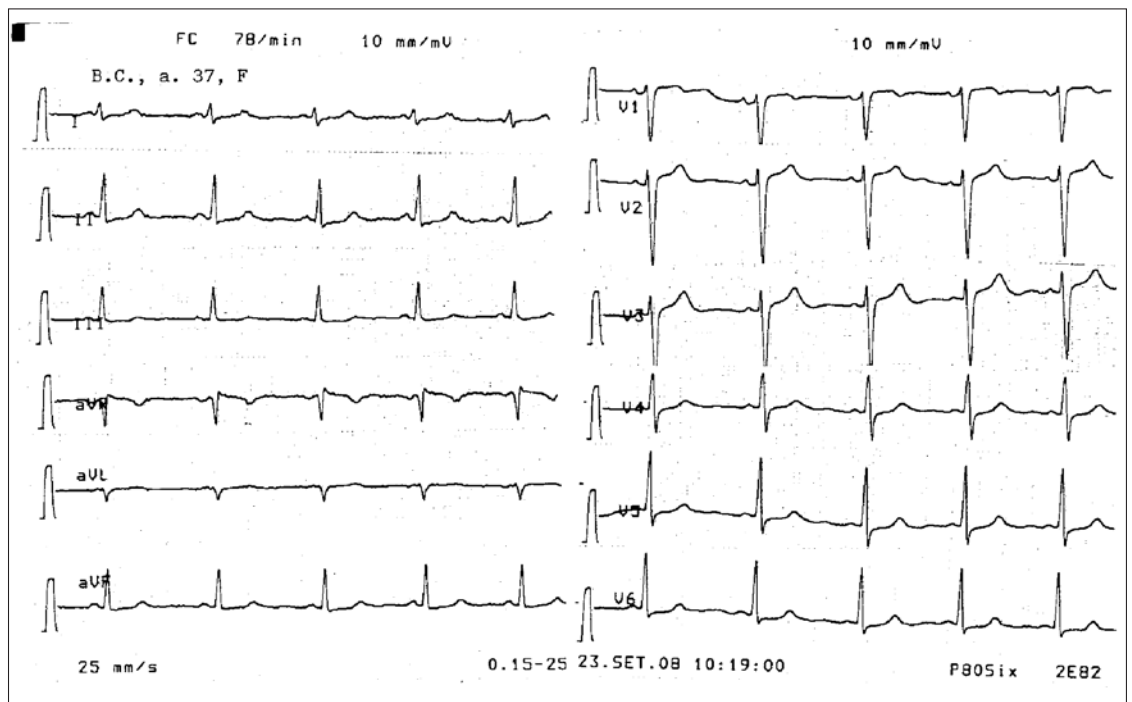
Il quadro clinico è sovrapponibile a quello di una miocardiopatia dilatativa idiopatica in scompenso congestizio, con eventuale comparsa di soffi da insufficienza mitro-tricuspidale, versamento pleuro-pericardico, aritmie e fenomeni tromboembolici polmonari.

Vi è stato invece un progressivo miglioramento del decorso clinico: attualmente oltre il 50% delle pazienti mostra un recupero completo o quasi entro i primi 6 mesi dopo il parto, un altro 20% evidenzia un peggioramento clinico che può determinare la necessità di un trapianto cardiaco in alternativa all’exitus, nell’altro 30% permane una disfunzione ventricolare persistente con insufficienza cardiaca cronica.

Uno studio recente ha evidenziato, in un follow-up di 6 mesi, che i livelli di troponina T misurati nelle prime 2 settimane di comparsa della MPP sono correlati negativamente con lo sviluppo di scompenso.



ECG n°3: Ritmo sinusale (78/m'). Persiste onda T negativa in D1, aVL, appiattita in V6.



ECG n. 4: Ritmo sinusale (78/m²). Tracciato nei limiti di norma.

Abbiamo segnalato il caso per sottolineare una patologia rara, ma che può portare a decesso donne giovani e fresche madri, e per allertare l'attenzione dei Colleghi nel caso in cui una paziente, alla fine della gravidanza o all'inizio del puerperio, lamenti dispnea da sforzo o disturbi che possono far pensare a una insufficienza cardiaca.

L'utilità di una corretta diagnosi precoce è avvalorata dai notevoli progressi compiuti negli ultimi decenni sulla prognosi e sulla terapia, da riferire evidentemente alla acquisizione di linee-guida ben consolidate e dettagliate, sia per lo scompenso cardiaco moderato che per quello refrattario, e alle più efficaci cure farmacologiche e strumentali praticabili nelle UCIC e nei reparti di Rianimazione, che consentono di migliorare la qualità di vita e di salvare molte più vite di un tempo fra tutti i pazienti che sono colpiti da scompenso, indipendentemente dalla sua eziologia.

Concludiamo sottolineando la considerazione che la corretta e precoce valutazione di una malattia potenzialmente mortale, e il salvataggio di una donna giovane e del suo bambino rappresentano la più grande soddisfazione per ciascun medico, prima ancora che sul piano clinico e professionale, soprattutto su quello umano, psicologico ed emozionale.

Errata Corrige

Nel lavoro "Il cuore senile" pubblicato sul Numero 2 - Aprile / Giugno 2011 del Giornale Italiano di Cardiologia Pratica, il nome corretto del secondo autore è: Gregory Den-dramis. Ci scusiamo dell'errore e provvediamo alla rettifica.