



**Organo Ufficiale  
dell'ANCE**

Periodico  
Anno 3, Numero 1  
Aprile-Giugno 2014

# Giornale Italiano di Cardiologia Pratica

## Italian Journal of Practice Cardiology

Carlo Fernandez – Pasquale Perrone Filardi

**EDITORIALE** 5

Alberto Dolara

**Degenza ospedaliera breve in cardiocirurgia: luci ed ombre**  
*Short-term hospitalization in heart surgery: lights and shadows* 8

Carmelo Grasso, Marcella Peluso, Emilia Kostenko, Matteo D'Acri,  
Laura Gillio Meina, Alberto Totaro, Giorgio Corbucci

**Soluzioni d'Avanguardia per prevenire l'ictus:  
la tecnologia Watchman™**  
*Cutting edge solutions to prevent stroke:  
the Watchman™ technology* 12

Paolo Pieragnoli, Giuseppe Ricciardi, Gabriele Fersini,  
Monica Campari, Luca Stefanini, Seah Nisam,  
Stefania Faletra, Ilaria Vicini

**Longevità del dispositivo e affidabilità degli  
elettrocateretri: requisiti essenziali nella pratica clinica**  
*Device longevity and leads reliability:  
main requirements in clinical practice* 22

Renato Nami

**Ipertensione arteriosa: il ruolo dei calcio-antagonisti  
alla luce delle nuove Linee Guida ESH/ESC 2013**  
*Role of calcium antagonists according to the 2013 ESH/ESC  
guidelines for the management of arterial hypertension* 29

Anna Battimelli, Michele Ciccarelli, Rosa Finelli, Pasquale Predotti

**Ipertensione arteriosa in gravidanza**  
*Arterial hypertension during pregnancy* 38

Oriana Scala, Stefania Paolillo, Roberto Formisano, Annapaola Cirillo,  
Tiziana Formisano, Alice Vitagliano, Marianna D'Amato,  
Fausto De Michele, Antonio Starace, Pasquale Perrone Filardi

**Disturbi respiratori del sonno e scompenso cardiaco:  
la nostra esperienza ambulatoriale**  
*Sleep disorders breathing and heart failure:  
our ambulatory experience* 46

# Giornale Italiano di Cardiologia Pratica

## *Italian Journal of Practice Cardiology*

Periodico

Anno 3, Numero 1 - Aprile-Giugno 2014

### **Direttore Responsabile**

Pasquale Perrone Filardi

### **Organo Ufficiale dell'ANCE**

Sede Nazionale:

Via Dora, 2 - 00198 Roma

Tel. 06.94954924, Fax 06 94354928

segreteria.direzione@ancecardio.it

### **Sito web**

www.sicex.it

### **Editore e pubblicità**

Editorial offices Sicex s.r.l.

Via Arno, 76 - 00198 Roma

### **Presidente**

Prof. V. Romano

### **Progetto grafico**

Dynamicom srl

Via S. Gregorio, 12 - 20124 Milano

Tel. 02.89693750, Fax 02.201176

www.dynamicom.it - info@dynamicom.it

### **Stampa**

SINCRONIA di Sainaghi Sandro

Via Cesare Balbo, 28 - 20025 Legnano MI

Tel. 0331/486387, Fax 0331/454234

info@sincronialegnano.com

www.sincronialegnano.com

### **Inviare la corrispondenza e i lavori a**

Giornale Italiano di Cardiologia Pratica

Via Dora, 2 - 00198 Roma

Tel. 06.94354924, Fax 06 94354928

segreteria.direzione@ancecardio.it

Impaginato, Maggio 2014

---

### **Editor-in-Chief**

Pasquale Perrone Filardi

### **Co-Editors**

Cesare de Gregorio, Ottavio Di Cillo

### **Scientific Board**

M. Abrignani

F. Arrigo

E. Bossone

P. Calabrò

A. Casciello

L.P. Cirillo

A. Cittadini

F. Cosentino

A. Curcio

A. D'andrea

G. De Benedittis

G. De Luca

G. Desideri

L. Di Biase

G. Esposito

C. Ferri

A. Finzi

C. Fiorentini

M. Galderisi

P. Golino

R. Guglielmi

M. Gulizia

C. Indolfi

R. Izzo

G. A. Lanza

G. Limongelli

M. Losi

P. Marino

N. Maurea

C. Mauro

M. Metra

S. Mondillo

G. Nigro

S. Nodari

G. Novo

L. Padeletti

C. Perrino

M. Piccioni

M. Prastaro

A. Rapacciuolo

C. Rapezzi

A. Rebuzzi

M.G. Russo

B. Sarubbi

F. Sarullo

G. Savarese

M. Scherillo

C. Spaccarotella

A. Spampinato

A. Stabile

E. Stabile

C. Tamburino

D. Torella

I. Tritto

# 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 94354924 - Fax 0694354928.

**Direttore Responsabile** Pasquale Perrone Filardi

**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](http://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 non-commercial 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 titolo:** 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, corredato 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

<b>EDITORIALE</b>	<b>5</b>
<i>Carlo Fernandez – Pasquale Perrone Filardi</i>	
<b>Degenza ospedaliera breve in cardiocirurgia: luci ed ombre</b> <i>Short-term hospitalization in heart surgery: lights and shadows</i>	<b>8</b>
<i>Alberto Dolara</i>	
<b>Soluzioni d'Avanguardia per prevenire l'ictus: la tecnologia Watchman™</b> <i>Cutting edge solutions to prevent stroke: the Watchman™ technology</i>	<b>12</b>
<i>Carmelo Grasso, Marcella Peluso, Emilia Kostenko, Matteo D'Acri, Laura Gillio Meina, Alberto Totaro, Giorgio Corbucci</i>	
<b>Longevità del dispositivo e affidabilità degli elettrocatteteri: requisiti essenziali nella pratica clinica</b> <i>Device longevity and leads reliability: main requirements in clinical practice</i>	<b>22</b>
<i>Paolo Pieragnoli, Giuseppe Ricciardi, Gabriele Fersini, Monica Campari, Luca Stefanini, Seah Nisam, Stefania Faletra, Ilaria Vicini</i>	
<b>Ipertensione arteriosa: il ruolo dei calcio-antagonisti alla luce delle nuove Linee Guida ESH/ESC 2013</b> <i>Role of calcium antagonists according to the 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension</i>	<b>29</b>
<i>Renato Nami</i>	
<b>Management dell'ipertensione arteriosa in gravidanza</b> <i>Management of arterial hypertension during pregnancy</i>	<b>38</b>
<i>Anna Battimelli, Michele Ciccarelli, Rosa Finelli, Pasquale Predotti</i>	
<b>Disturbi respiratori del sonno e scompenso cardiaco: la nostra esperienza ambulatoriale</b> <i>Sleep disorders breathing and heart failure: our ambulatory experience</i>	<b>46</b>
<i>Oriana Scala, Stefania Paolillo, Roberto Formisano, Annapaola Cirillo, Tiziana Formisano, Alice Vitagliano, Marianna D'Amato, Fausto De Michele, Antonio Starace, Pasquale Perrone Filardi</i>	

**Carlo Fernandez**

La prima cosa che devo chiedervi è se pensate che sia facile scrivere una nota sull'argomento che sto per affrontare.

Lasciare qualcosa alla quale si è dedicato tanto, in termini di pensiero e di tempo, non è semplice e le righe che seguono desiderano essere la giustificazione di quanto si è deciso fare. Ritengo sia corretto, ma anche opportuno, che l'anziano lasci spazio a chi è più giovane perchè circonda, in modo diverso e più attuale.

Questo è il caso che sta accadendo a Carlo Fernandez e a Pasquale Perrone Filardi.

La direzione del Giornale di Cardiologia Pratica, organo editoriale dell'Ance, si trasferisce dall'uno all'altro, non senza che il più anziano abbia raccomandato al più giovane di mantenere saldi quei principi che hanno dato vita al Giornale dell'Ance che è l'Associazione Nazionale dei Cardiologi del Territorio.

Chi scrive deve necessariamente partire da lontano; dagli anni nei quali da Palermo, si è trasferito a Torino per laurearsi prima e poi specializzarsi in Cardiologia, che era ritenuta con Padova, la migliore delle Scuole in Italia negli anni 50'; poi dal successivo trasferimento in Francia, a Parigi, ove apprese che esiste molto tempo di vita che il paziente vive lontano dalla corsia e che l'anamnesi, che deve fare il medico, deve approfondire, quale è la vita reale vissuta dal suo paziente, prima ancora di occuparsi del sintomo o di scrutare la malattia. Lì gli insegnarono che l'anamnesi deve iniziare dal dialogo sulla vita del soggetto che hai di fronte, ancor prima del sintomo ed è più utile sapere "*qu'avez-vous fait hier soir* - cosa hai fatto ieri sera" prima ancora di sapere: cosa ti senti.

Che il medico può sbagliare e deve riconoscerlo senza perifrasi, come accadde quando all'inizio di una lezione, nell'aula grande della Sorbona, il Maestro, Dubost, attraversò il corridoio, dall'ingresso riservato agli studenti, fino a raggiungere la cattedra, declamando ad alta voce: "*Je me suis trompé, J me*

*suis trompé*" affinché tutti udissero dire da lui, che si "era sbagliato!".

Cose che in Italia non accadevano, almeno per quei tempi e che non trovò, al ritorno, nella Università, a Palermo, ove il Maestro era sempre il Maestro ed il suo errore era, per definizione, impossibile.

La carriera universitaria prima e quella ospedaliera poi, ebbero il corso più o meno tradizionale, ma la nostalgia per ciò che accadeva fuori d'Italia c'era ed era sempre più forte.

La meta più attraente divennero gli Stati Uniti, ove in Cardiologia avevano fatto, in quegli anni, enormi passi avanti.

Gli stage in USA divennero sempre più frequenti e sempre più lunghi. Per tutta una serie di coincidenze iniziò a fare ricerca di fase quattro con frequenti permanenze in USA, ove notò che lì vi era parecchio che si ricollegava alle esperienze vissute in Francia e si era compreso che vi è un enorme spazio di tempo che il paziente vive fuori dalla corsia e che il medico spesso ignora.

Alla fine degli anni 70', anche in Italia alcuni di noi compresero che lo specialista che esercitava fuori dell'Ospedale non aveva la cultura aggiornata e che nessuno se ne curava. Doveva arrangiarsi da se ed imparare le novità diagnostiche e terapeutiche come e se capitava; tra l'altro nessuno valutava il suo livello di apprendimento e la sua eventuale incompetenza era pagata solo e soltanto dalle conseguenze che a causa di ciò, subiva il paziente.

Negli Stati Uniti incontrò novità diverse da quelle a lui note e ne rimase affascinato. L'aula in cui si insegnava il self-assessment nascondeva ben altro: non l'autovalutazione ma si dava molto più peso all'apprendimento di gruppo. Cioè all'esperienza del singolo da confrontare con quella di chi gli sedeva accanto. Quindi non più la didattica dall'alto, ma dal basso, tra ciò che accadeva a te ed al rapporto tra il "tuo malato" e quello del tuo collega. Il docente, nel workin group, compariva alla fine solo per correggere quello che era errato e per indi-

care il binario da percorrere per evitare gli errori.

Probabilmente queste furono le cause che diedero vita all'ANCE, che divenne il punto di riferimento per chi esercitava la professione di specialista in cardiologia, prevalentemente sul Territorio. Dalla fine degli anni 70' ad oggi sono accadute tante cose e l'ANCE ha mantenuto fedeltà al suo compito, compreso quello di dar vita prima alla Scuola di Cardiologia Pratica, il College a Firenze, che per dodici anni ha trasmesso a coloro che lo hanno frequentato l'attualità del momento e lo

sviluppo tra il campo strettamente cardiologico e la polipatologia sempre più presente nel nostro paziente sempre più anziano e successivamente, qualche anno dopo, ad un suo Giornale. Oggi la direzione dello stesso si sposta ed accoglie nuova linfa vitale in chi è più giovane e più sa! Chi lascia lo fa raccomandando, ancora una volta, di ricordarsi che il Giornale è e deve essere diretto ai tanti cardiologi del Territorio che hanno necessità d'essere tenuti al corrente delle continue novità che pervadono il campo medico di loro precipua pertinenza.

**Pasquale Perrone Filardi**

Se è difficile lasciare ciò a cui tanto si è dedicato, vi lascio immaginare quanto difficile sia raccogliere un testimone prestigioso da chi, come il Prof. Carlo Fernandez, più anziano di me lo è solo nella cultura cardiologica e nell'esperienza clinica, ma certo non nello spirito.

Intraprendo questo incarico con grande senso di responsabilità e di riconoscenza all'ANCE per avermi voluto considerare per questo compito. Lo intraprendo anche con grande senso di umiltà, dettato dalla mancanza di esperienza diretta in questo campo, fiducioso nella collaborazione di tutti coloro che autorevolmente vorranno sostenermi con il loro contributo culturale, nell'interesse del Giornale e delle sue finalità.

Ed è a queste che vorrei dedicare pochi iniziali considerazioni lungo le quali vorrei impostare il lavoro futuro. Partendo dalla premessa del Prof. Fernandez, che mi trova da sempre, e sempre di più, sostenitore, ovvero quello della visione clinica, che per essere tale non può che essere olistica, del paziente. L'ho imparato dal mio Maestro, ed è quella visione che sempre accompagnerà il mio mestiere di medico. Il formidabile progresso delle tecnologie in Cardiologia (interventistiche, di imaging, ecc.) ha segnato, insieme ai benefici per i pazienti, una nuova sfida per la Cardiologia, ovvero quella della parcellizzazione delle competenze, che purtroppo porta con sé il pericolo della parcellizzazione delle conoscenze. La Cardiologia, ed il Cardiologo, subiscono il rischio di una deriva iperspecialistica (o subspecialistica) che a mio avviso non solo non giova alla nostra Disciplina, ma, molto più segnatamente, può non giovare al Paziente. Ho scelto la Cardiologia perché ritengo sia la branca specialistica più *internistica* della Medicina, e lo è tanto più quanto più, come ogni giorno verificiamo sul campo, e come autorevolmente il Prof. Fernandez sottolinea, i pazienti, progressivamente più anziani, sono affetti da polipatologie. Ed il correlato immediato di questa nuova epidemiologia delle patologie, cardiologiche e non, è che sempre più spesso i pazienti sono differenti dal mondo ideale ed

abusato dei grandi studi clinici e della medicina basata sull'evidenza. Sono questi i pazienti *veri*, quelli che giungono quotidianamente ai vostri ambulatori, quelli che fanno della cardiologia del territorio un perno essenziale della continuità assistenziale, artefice cruciale della prevenzione e cura delle patologie cardiovascolari.

Un giornale di cardiologia, il vostro Giornale, deve aiutare a fronteggiare questa sfida, deve fare cultura delle conoscenze affinché ognuno di noi sappia cosa è meglio per il proprio paziente, e sia dunque in grado di indirizzarlo alla *competenza* di chi possa risolvere il problema, quando questo non sia gestibile in prima persona. Dunque un giornale al servizio di chi voglia essere aggiornato sui progressi della Cardiologia, dai risultati dei grandi studi alle delusioni dei problemi irrisolti, passando attraverso una lettura *ragionata* che metta in evidenza forza e debolezza, così come prospettive e spazi inesplorati.

Ma non solo! Condivido pienamente, permettendomi di riprendere il pensiero del Prof. Fernandez, il concetto della conoscenza orizzontale ovvero quella che deriva dal confronto delle esperienze tra Colleghi, che possa affiancarsi alla conoscenza *verticale* di coloro che invece trasmettono la propria riconosciuta competenza in settori nei quali la comunità scientifica riconosce loro particolare autorevolezza. L'uno e l'altro aspetto vorrei convivessero, invitando sin da ora tutti a voler contribuire con le esperienze, se provviste di valore educativo, che hanno fatto o faranno parte della loro attività assistenziale. Con la consapevolezza che è compito (ingrato) di chi dirige saper selezionare ciò che è di maggiore interesse per i Lettori da ciò che lo è meno.

Dunque, collegialmente, attento ad ogni suggerimento e ringraziando da subito tutti i Colleghi che hanno dimostrato interesse accettando il mio invito a collaborare a vari livelli al Giornale, penso possiamo partire, con i migliori auspici!

*Con rispetto ed amicizia*

# Degenza ospedaliera breve in cardiocirurgia: luci ed ombre

## *Short-term hospitalization in heart surgery: lights and shadows*

Alberto Dolara

*“Successful change is more likely where a whole system approaching health care is taken. Granting managerial autonomy to individual hospital makes change less likely. Planning approaches are more successful than market-based ones”*

*Mckee, Healy<sup>(1)</sup>*

### ABSTRACT

La durata media della degenza in ospedale è di solito considerata un indicatore di efficienza ospedaliera: una degenza breve dopo la fase acuta può spostare le cure di un paziente ricoverato a sistemazioni meno costose e più idonee per il paziente stesso. La riduzione della durata si è verificata in tutti i Paesi industrializzati sia per affezioni acute che croniche. Tuttavia gli effetti di una degenza breve sono controversi: in cardiocirurgia l'adozione di protocolli speciali ha ridotto la permanenza in terapia intensiva, mortalità e morbidità sono rimaste invariate, ma la durata totale della degenza ospedaliera risulta invariata. Inoltre la dimissione precoce può richiedere un maggiore impegno da parte dei servizi sanitari extra-ospedalieri.

### ABSTRACT

*The present era of medicine is concerned to a large measure with cost containment and the advent of managed*

*care. For these reasons the concept of reducing hospital stay with a concomitant reduction in hospital cost is very attractive. Nevertheless the effects of short hospital stay are somewhat controversial. Fast-track postoperative protocols in cardiac surgery do not increase morbidity and mortality, shortens staying in the intensive care unit, but does not modify the length of hospital stay. Moreover early discharge may be counterbalanced by the increased requirement for additional postoperative healthcare services.*

### DURATA DELLA DEGENZA

Nell'ultimo decennio vi è stata una riduzione della durata media in tutti i Paesi industrializzati; in Europa era di 8.3 giorni nel 2000 e di 7.2 giorni nel 2008<sup>(2)</sup>. In Italia si è ridotta dal 1994 al 2001 da 9 a 7 giorni per effetto dell'introduzione del sistema di rimborso spese con il DRG, per poi praticamente stabilizzarsi nell'ultimo decennio (7.0 giorni nel 2000, 6.8 giorni nel 2008)<sup>(2)</sup>.

Degenze più brevi richiedono tuttavia cure più intensive con un costo giornaliero maggiore, possono avere effetti negativi dal punto di vista medico, ridurre il confort e il recupero del paziente e se questo comporta un aumento della frequenza della frequenza di riammissioni in ospedale il costo può rimanere invariato o aumentare. La durata media della degenza varia inoltre col va-

riare delle diverse condizioni patologiche o fisiopatologiche, essendo per esempio notevolmente maggiore per le malattie croniche e ridotta per le gravidanze. È opportuno mettere pertanto in relazione gli effetti positivi e negativi della riduzione della durata di degenza con le singole cause di ammissione in ospedale. Verranno di seguito esaminati tali effetti per quanto riguarda gli interventi cardiocirurgici attività che riveste una notevole importanza in termini quantitativi e qualitativi nell'ambito delle prestazioni sanitarie.

### DURATA DELLA DEGENZA IN CARDIOCHIRURGIA

Negli Stati Uniti la riduzione della durata media della degenza per interventi cardiocirurgici è stata notevole: per interventi di bypass aortocoronarico è scesa da 11 a 7 giorni dal 1988 al 2005<sup>(3)</sup> (Tabella 1). Applicando il metodo "fast track" introdotto nel 1990 nel 1990, nell'ospedale del Buon Samaritano di Los Angeles, è stata riportata una durata ancora minore, di 4-5 giorni<sup>(4-6)</sup>. Il metodo consiste in una serie di accorgimenti elencati nella tabella 2. Tuttavia Zhue et al<sup>(7)</sup> hanno esaminato nel 2012 tutti i trials randomizzati di pazienti adulti cardiopatici sottoposti ad interventi chirurgici (bypass aorto-coronarico, sostituzioni valvolari mitraliche ed aortiche) ed operati sia col metodo fast track sia col metodo tradizionale ed hanno trovato che col metodo fast track il tempo di degenza in terapia intensiva risultava ridotto, ma la durata totale di degenza in ospedale rimaneva invariata. Nel nostro Paese la durata media della degenza per interventi cardiocirurgici risulta maggiore: nel 2007 era di 13.4 giorni per le aziende ospeda-

	1988-1993	1994-1999	2000-2005	2007	2009
Stati Uniti*	11	8	7	-	-
Italia**	-	-	-	13.4-14.0	9.4-17.6 (5.7)

\*Swaminathan et al<sup>(3)</sup> (interventi di bypass aortocoronarico); \*\*Health at a glance<sup>(2)</sup>, Ministero della Salute<sup>(8)</sup>; in parentesi la durata per le strutture private accreditate.

Tabella 1 – Durata media delle degenze per interventi cardiocirurgici (in giorni)

- Ammissione il giorno dell'intervento
- Educazione preoperatoria pazienti e familiari sulla durata della degenza
- Manipolazione postoperatoria farmacologica specifica
- Estubazione rapida postintervento
- Mobilizzazione precoce "aggressiva"
- Supporto di follow-up dopo la dimissione da parte d'infermieri e medici

Da Krohn et al<sup>(4)</sup>. Sono in corsivo le modificazioni successivamente accettate da altri operatori

#### Addendum

#### Ricovero per acuti in regime ordinario in Italia per la cardiocirurgia. Attività per DRG (versione 24).

Diagnosi	Durata degenza (giorni)
Bypass aorto coronarico senza cateterismo cardiaco con diagnosi cardiovascolare maggiore	14.5
Bypass coronarico senza cateterismo cardiaco con diagnosi cardiovascolare maggiore	11.9
Interventi sulle valvole cardiache ed altri interventi maggiori cardiotoracici senza cateterismo cardiaco	14.7
Bypass coronarico con PTCA	17.6
Interventi maggiori sul sistema cardiovascolare senza cateterismo cardiaco	9.4

Rapporto Annuale-Ministero della Salute. Dati SDO 2009<sup>(8)</sup>

Tabella 2 – "Fast tracking" approach in CCH

liere, 14.0 giorni nelle aziende ospedaliere-universitarie e nel 2009 variava tra 9.4 giorni e 17.6 giorni per i vari tipi d'intervento, mentre è molto più breve di 5.7 giorni per le case di cura accreditate (Tabella 1, Addendum)<sup>(8)</sup>. Effetti della riduzione della durata della degenza dopo interventi cardiocirurgici

### EFFETTI ECONOMICI

L'impatto economico della riduzione della durata della degenza sulla spesa sanitaria è ancora oggetto di valutazione: nel nostro Paese nonostante la riduzione della degenza per tutti i ricoveri sopra ricordata sono contemporaneamente aumentati dal 1994 al 2001 sia il loro numero che la spesa ospedaliera complessiva, rispettivamente da 8.6 milioni a 9.9 milioni di ricoveri e da 21

a 32 miliardi di Euro (Fonte ISTAT). Per quanto riguarda l'attività cardiocirurgica voci autorevoli di oltre Atlantico si sono chieste se la dimissione precoce sia un risparmio o uno "spostamento" di spesa. I dati sulle riammissioni in ospedale dopo una degenza breve sono contrastanti: Lahey e coll nel 1998<sup>(9)</sup> hanno osservato che un quinto dei pazienti andava incontro ad un nuovo ricovero dopo l'intervento, che per metà di essi la riammissione avveniva in altri ospedali e l'incidenza delle riammissioni aumentava con l'aumentare dell'età dei pazienti. Krohn nel 1999<sup>(4)</sup> sottolinea che le riammissioni in ospedale non si verificano se la dimissione precoce viene controllata e in uno studio europeo di Loubani et al pubblicato nel 2000<sup>(6)</sup> le riammissioni dopo una degenza breve non sono state superiori rispetto ai pazienti dimessi dopo una normale durata di degenza. Da un riesame accurato delle spese sostenute per interventi di bypass aortocoronarico effettuati negli Stati Uniti dal 1994 al 2005 risulta tuttavia una crescente utilizzazione delle risorse sanitarie al di fuori dell'ospedale e gli Autori fanno presente la necessità di valutare questi costi rispetto a quelli ottenuti con la riduzione della degenza<sup>(3)</sup>. Un recente studio pubblicato su JAMA mostra infine l'esistenza di un rapporto intrigante tra partecipazione dei pazienti alle decisioni, durata della degenza e costi economici: la partecipazione aumenterebbe sia la durata che i costi! Gli stessi Autori sottolineano la necessità di ulteriori approfondimenti sull'argomento<sup>(10)</sup>.

## EFFETTI MEDICI

Effetti positivi in termini di mortalità e morbilità secondari alla riduzione della degenza sono stati riportati sia negli Stati Uniti<sup>(3-5)</sup>, che nel Regno Unito<sup>(6)</sup>. Dall'esame dei trials randomizzati di pazienti estubati secondo la normale routine e quelli sottoposti ad estubazione precoce effettuato Hawkes et al nel 2003<sup>(11)</sup> concludevano che quest'ultima riduceva la permanenza in terapia intensiva e la durata della degenza in ospedale rispettivamente di 7 ore e di 1 giorno, ma non vi erano differenze in termini di morbilità e mortalità tra i due gruppi di

pazienti. Una nuova rassegna pubblicata nel 2012 di tutti i trials randomizzati di pazienti adulti cardiopatici operati con i due metodi confermava la riduzione della degenza in terapia intensiva ottenuta con l'estubazione precoce, ma la durata della degenza ospedaliera risultava invariata e non vi erano differenze nella mortalità e morbilità<sup>(7)</sup>. Nel nostro Paese non vi sono dati che permettano una correlazione tra durata della degenza, tra l'altro in controtendenza rispetto agli altri Paesi industrializzati, e gli effetti medici in termini di morbilità e mortalità. Lo stesso può dirsi per l'attività delle case di cura accreditate per la quale si può ritenere che la ridotta durata sia dovuta a molteplici fattori essendo probabilmente quello principale la selezione di pazienti con minori complicazioni rispetto a quelli afferenti alle strutture pubbliche.

## LA SODDISFAZIONE DEI PAZIENTI

Un parametro rimasto spesso in ombra nella valutazione della degenza breve è quello della "soddisfazione" espressa dai pazienti e dalle loro famiglie. Anche se di non facile valutazione<sup>(12)</sup> rappresenta comunque "il vero motore dell'attività psichica" stando ad autorevoli definizioni, come quella di Freud. Purtroppo il grado di soddisfazione per i servizi sanitari in genere e quelli ospedalieri in particolare non risulta generalmente elevato: in Italia nel 2001 solo un terzo dei pazienti erano molto soddisfatti dei servizi ospedalieri, con differenze notevoli tra le regioni del centro nord e quelle meridionali<sup>(2)</sup>. Sono molto scarse le pubblicazioni che mettono in relazione il grado di soddisfazione con la riduzione della durata della degenza: alcuni studi sulla degenza breve post-partum di donne sane hanno confermato l'assenza di effetti medici sfavorevoli<sup>(13,14)</sup>, ma evidenziato un'insoddisfazione diffusa in popolazioni molto diverse, che aumentava con l'appartenenza delle donne a classi sociali meno abbienti; per quest'ultime evidentemente una prematura dimissione significava il ritorno in un ambiente con servizi sanitari e sociali non adeguati. Per l'attività cardiocirurgica i riferimenti alla

soddisfazione per la durata della degenza sono anch'essi scarsi: alcuni Autori riferiscono che più del 50% dei pazienti e dei loro familiari esprimevano un certo grado d'insoddisfazione per la breve durata<sup>(4,5)</sup>. Altri sottolineano che si può evitarla con un'accurata informazione pluridisciplinare preoperatoria, un'assistenza infermieristica domiciliare dopo la dimissione ed dando ai pazienti la possibilità di un contatto continuo con l'equipe chirurgica in caso di necessità<sup>(6)</sup>. Non vi sono dati sulla relazione tra la durata della degenza e la soddisfazione dei pazienti nel nostro Paese.

## CONCLUSIONI

È impossibile, e sarebbe dannoso per ovvi motivi tornare alle degenze prolungate del passato. In cardiocirurgia una indicazione precisa sul modo di procedere dopo una degenza breve proviene dagli stessi pazienti che “chiedono a medici ed infermieri (che) venga assicurato un passaggio tranquillo (dall'ospedale) a casa, di essere riconosciuti come individui, preparati onestamente con una specifica informazione a quello che andranno incontro e come trattare sia il dolore ed il sonno.”<sup>(15)</sup>. Le richieste dei pazienti cardiocirurgici possono ragionevolmente essere fatte proprie da tutti i pazienti al momento della dimissione<sup>(16)</sup>. Il metodo “fast track” intraospedaliero dovrebbe quindi di essere integrato con un “tracking system” extra-ospedaliero come sostiene l'American Heart Association<sup>(17)</sup>. Il rapporto dell'ospedale con le istituzioni sanitarie territoriali (medico di famiglia, specialista, struttura riabilitativa, etc.) è pertanto fondamentale, ma non facile e comunque attualmente inadeguato data anche la direzione “ospedalocentrica” su cui si è mossa finora la politica sanitaria. Per quanto riguarda quest'ultima non resta che sottoscrivere quanto riportato in epigrafe<sup>(1)</sup>: la logica puramente aziendale della degenza ospedaliera e l'enfasi sulla legge di mercato non potevano trovare una critica più efficacemente espressa! Esistono tuttavia iniziative in controtendenza come l'organizzazione delle Case della Salute nel nostro Paese, strutture polivalenti territoriali

che potrebbero permettere un rafforzamento dell'assistenza sanitaria territoriale ed una migliore integrazione con le funzioni ospedaliere.

## BIBLIOGRAFIA

- 1 McKee M, Healy J. The changing role of the hospital in Europe: causes and consequences. *Clin. Med* 2001; 1:299-304
- 2 OECD(2010), Health at a Glance. Europe 2010, OECD Publishing
- 3 Swaminathan M, Phillips-Bute BG, et al. Increasing healthcare resource utilization after coronary artery bypass graft surgery in the United States. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2009;2:305-12
- 4 Krohn BG, Kay JH, Mendez MA, et al. Rapid sustained recovery after cardiac operations. *J Thoracic Cardiovasc Surg* 1990; 100:194-97
- 5 Engelman RM. Mechanism to reduce hospital stays. *Ann Thorac Surg* 1996; 61:S26-S29
- 6 Loubani M, Mediratta N, Hickey MS, et al. Early discharge following coronary bypass surgery: it is safe? *Eur J Cardiothoracic Surg* 2000;18:22-26
- 7 Zhu F, Lee A, Chee YE. Fast-track cardiac care for adult cardiac surgical patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, 17;10:CD003587
- 8 Rapporto Annuale sull'attività ospedaliera. Ministero della salute. Direzione generale sistema informativo. Ufficio di divisione statistica. Dati SDO 2009.
- 9 Lahey SJ, Campos CT, Beth Jennings BA, et al. Hospital readmission after cardiac surgery. Does “fast track” cardiac surgery result in cost saving or cost shifting? *Circulation* 1998; 98:II-35-II-40
- 10 Tak HJ, Ruhnke GW, Meltzer DO. Association of patient preferences for participation in decision making with length of stay and costs among hospitalized patients. *Jama* 2013, 27:1-8. doi:10.1001
- 11 Hawkes C, Dhileepan S, Foxcroft D. Early extubation for adult cardiac surgical patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;4:CD003587
- 12 Lyu H, Wick EC, Freischlag JA, et al. Patient satisfaction as a possible indicator of quality surgical care. *JAMA Surg* 2013;148:362-67
- 13 Brown S, Lumley J. Reasons to stay, reasons to go: results of an Australian population-based survey. *Birth* 1997;24:148-58
- 14 De La Fuente Fonnest I, Thranov IR. Postpartum stay at the maternity ward vs ambulatory delivery—seen from the women's point of view. *Ugeskr Laeger* 1998;160:5939-42
- 15 Doering LV, McGuire AW, Rourke D. Recovering from cardiac surgery: what patients want you to know. *Am J Crit Care* 2002;1.1:333-43
- 16 Dolara A. Il paziente come persona. Salute e Territorio. Firenze, La Nuova Italia Editrice, 1979:24-26
- 17 Stephens S. Take charge of your hospital discharge. *Heart Insight Journal* 2013;7:8-11

# Soluzioni d'avanguardia per prevenire l'ictus: la tecnologia Watchman™

## *Cutting-edge solutions to prevent stroke: the Watchman™ Technology*

*Carmelo Grasso, Marcella Peluso, Emilia Kostenko, Matteo D'Acri, Laura Gillio Meina, Alberto Totaro, Giorgio Corbucci  
Ospedale Ferrarotto – Università di Catania, Boston Scientific S.p.A.*

### **ABSTRACT**

La Fibrillazione Atriale rappresenta il più comune disordine del ritmo cardiaco. L'ictus, importante complicanza associata a questa patologia, comporta una non trascurabile mortalità ed elevati costi sociali legati a disabilità e ospedalizzazioni. Le strategie farmacologiche non sempre consentono di tutelare in modo appropriato i pazienti dal rischio tromboembolico e da quello emorragico allo stesso tempo. Vi è inoltre un'ampia popolazione di pazienti in cui la terapia farmacologica con anticoagulanti orali non può essere prescritta a causa di controindicazioni o intolleranze, lasciandola quindi esposta ad un rischio tromboembolico ancora maggiore. In questo scenario, Boston Scientific ha introdotto un nuovo dispositivo miniminvasivo, denominato Watchman™ che si pone come trattamento terapeutico alternativo ai farmaci per la gestione del rischio di ictus nei pazienti affetti da FA non valvolare attraverso l'occlusione dell'appendice atriale sinistra, fonte di più del 90% dei trombi. Molteplici studi hanno investigato l'efficacia del Watchman come trattamento di prevenzione del rischio tromboembolico, dimostrandone prima la non inferiorità e quindi la superiorità rispetto al warfarin ("gold-standard" farmacologico). Le caratteristiche strutturali e di design introdotte da questo dispositivo comportano diversi vantaggi sia in termini di successo

di impianto sia di semplicità di utilizzo per gli operatori che si traduce in una più breve durata della procedura.

**Parole chiave:** *Fibrillazione atriale, Auricola sinistra, Ictus, Watchman, Rischio embolico, LAA.*

### **ABSTRACT**

*Atrial Fibrillation is the most common cardiac rhythm disorder, and stroke is the most relevant complication associated with this pathology. Stroke causes increases in mortality rates and high costs for the Healthcare System as a result of disability and hospitalizations.*

*Pharmacological strategies do not always protect patients appropriately from thromboembolic and hemorrhagic risk. Furthermore, a large number of patients cannot tolerate anticoagulant therapy due to contraindications or intolerances, exposing them to a greater risk of thrombotic events.*

*With this in mind, Boston Scientific has introduced a new minimally invasive device, the Watchman™, left atrial appendage closure device. Watchman brings an innovative treatment alternative to drugs for stroke prevention in patients with non-valvular AF. The Watchman device is designed to occlude the left atrial appendage, being the source of more than 90% of thrombotic events. The effectiveness of Watchman as a treatment for thromboembolic risk pre-*

vention has been investigated in several trials demonstrating first non-inferiority and then superiority over warfarin (the current "gold-standard" treatment). Watchman's structural and design features lead to several advantages in terms of procedure success rates and ease of use for physicians that, in the end, shorten the procedure time.

**Parole chiave:** Atrial fibrillation, left atrial appendage, Stroke, Watchman, Embolic risk, LAA.

## INTRODUZIONE

La Fibrillazione Atriale (FA) è il più comune disordine del ritmo cardiaco. Colpisce circa l'1,5-2% della popolazione mondiale, circa 4,5 milioni di persone nell'Unione Europea<sup>1</sup>, più del 7,4% della popolazione italiana con più di 65 anni<sup>2</sup>, con un incremento dell'incidenza annua di circa il 5%.

L'incidenza è direttamente correlata all'età passando dall'1% tra i 50 e i 59 anni al 21% tra gli 80 e gli 84 anni<sup>3</sup>. Popolazione quest'ultima caratterizzata da una ridotta possibilità di ricevere anticoagulanti<sup>4</sup> e da una probabilità superiore di sviluppare effetti collaterali ad essi collegati (Figura 1).

L'FA di per sé non è una patologia letale, ma le complicanze correlate ad essa contribuiscono a raddoppiare la mortalità nei pazienti affetti da tale aritmia<sup>5</sup>. Tra le com-

plicanze, la più pericolosa è l'ictus, con un'incidenza ben 5 volte maggiore nei pazienti affetti da FA<sup>6</sup>.

L'ictus associato all'FA comporta una più alta percentuale di ospedalizzazioni, disabilità e mortalità<sup>7</sup>. Rispetto agli ictus generati da altre cause, quando questi sono correlati all'FA comportano un incremento del 70% della probabilità di causare inabilità o decesso<sup>8</sup>. Considerando ad esempio la mortalità a 30 giorni per gli ictus FA-correlati rispetto agli ictus non-FA-correlati, si osservano rispettivamente percentuali del 25% e del 14%<sup>9</sup>. Per quantificare il rischio di ictus in modo oggettivo e adottare quindi la corretta strategia terapeutica sono stati sviluppati diversi indici. Il modello più semplice è il "CHADS<sub>2</sub> score" (Figura 2), ormai superato dal "CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score" (Figura 3) che considera, quali fattori di rischio, anche le patologie vascolari e il sesso del paziente.

Punteggi più alti indicano un rischio di ictus più elevato e la tromboprofilassi con anticoagulanti è preferibile già con un punteggio CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc = 1, mentre è raccomandata con un punteggio CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ≥ 2<sup>5</sup>.

Dagli anni '60 ad oggi la terapia anticoagulante standard è rappresentata dal warfarin. L'indiscussa validità di questo farmaco è dimostrata in diversi studi. Uno di questi, lo SPAF-I (Stroke Prevention in Atrial Fibrillation), mostra una riduzione del rischio di ictus del 67%



Figura 1 – Incidenza dell'FA

rispetto al placebo<sup>10</sup>. L'efficacia di questo antagonista della vitamina K è strettamente legata al mantenimento di una concentrazione ematica terapeutica (INR: International Normalized Ratio compreso tra 2 e 3<sup>11</sup>) che permette di diminuire significativamente l'attivazione della coagulazione. Non è tuttavia sempre possibile mantenere il giusto dosaggio farmacologico e non va inoltre dimenticata la non trascurabile percentuale di pazienti che, pur dovendo assumere la terapia anticoagulante, per svariate ragioni ne risultano controindicati o intolleranti. Il 45% dei pazienti con FA con indicazione alla terapia anticoagulante di fatto non assume il warfarin<sup>12</sup>. Inoltre solo il 64% di coloro che seguono tale terapia sono in range terapeutico (il 30-40% della popolazione è fuori dal range terapeutico con il 16,5% circa con un INR maggiore di 3 e circa il 21,6% con un INR minore di 2<sup>14</sup>).

Il tasso di interruzione nell'assunzione del warfarin per motivi sub-terapeutici può arrivare anche al 38% l'anno<sup>15</sup>. Circa il 17,4% dei pazienti trattati con warfarin subisce un evento emorragico entro 3 mesi dall'assunzione del farmaco<sup>16</sup>, determinando l'interruzione della terapia. Circa il 50% degli ictus correlati al warfarin si verifica in seguito ad una temporanea o permanente interruzione dell'assunzione del farmaco o a causa di un'inavvertita uscita dal range terapeutico<sup>17</sup>.

La causa della sospensione della terapia anticoagulante orale (TAO) non è sempre e solo legata alla necessità dei numerosi prelievi per il monitoraggio dell'INR necessari per l'adeguamento del dosaggio e per mantenere, quindi, il range terapeutico. Nello studio RE-LY<sup>18</sup> infatti, che compara il warfarin con il dabigatran, farmaco che non richiede il controllo dell'INR, nei due bracci dei pazienti trattati con dabigatran (110 mg e 150 mg) la percentuale di sospensione del trattamento è del 21% con la dose da 150 mg. Anche nello studio ARISTOTLE, che mette a confronto il trattamento con warfarin con il nuovo anticoagulante apixaban, il tasso di sospensione di quest'ultimo è stato del 25%<sup>19</sup>. Analogamente, dai dati del ROCKET-AF, studio che ha analizzato l'efficacia del nuovo anticoagulante orale rivaroxaban, il

CHADS <sub>2</sub>		
	Risk Factors	Points
C	Congestive heart failure	1
H	Hypertension	1
A	Age ≥75 years	1
D	Diabetes mellitus	1
S <sub>2</sub>	Previous stroke or TIA	2

Figura 2 – Indice CHADS<sub>2</sub>

CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASC		
	Risk Factors	Points
C	Congestive heart failure	1
H	Hypertension	1
A <sub>2</sub>	Age ≥75 years	2
D	Diabetes Mellitus	1
S <sub>2</sub>	Previous stroke or TIA	2
V	Vascular disease	1
A	Age 65-74 years	1
Sc	Sex (female gender)	1

Figura 3 – Indice CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC

tasso di interruzione della terapia è stato del 24%<sup>20</sup>. Tutti i pazienti che non possono essere trattati con terapia anticoagulante o che interrompono la stessa per svariati motivi sono tipicamente trattati con terapia antiaggregante che, come è noto, non garantisce un'adeguata copertura per gli eventi embolici. Sebbene i nuovi anticoagulanti orali offrano benefici rispetto al warfarin, si rende indispensabile l'acquisizione di ulteriori dati prima di concludere che questi possano sostituire il warfarin in tutti i pazienti con FA<sup>21</sup>. Importante sfida per la riduzione del rischio di ictus in pazienti con FA è quindi quella di considerare l'aderenza dei pazienti al trattamento anticoagulante e il conse-

guente rischio emorragico.

Per garantire al paziente anche un'attenta valutazione e gestione del rischio emorragico, complicanza da non sottovalutare nei pazienti, soprattutto anziani, che assumono terapia antitrombotica, è stato elaborato un altro indice, denominato HASBLED (Figura 4).

È interessante notare che alcuni fattori di rischio sono comuni ad entrambi i punteggi (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc e HAS-BLED). Spesso un rischio elevato di ictus è correlato a fattori che concorrono al tempo stesso ad incrementare anche il rischio emorragico. È dunque talvolta complesso stabilire la giusta terapia che consenta di tutelare il paziente sia dal rischio tromboembolico sia da quello emorragico (Figura 5<sup>22</sup>).

Partendo da tale scenario, Boston Scientific ha sviluppato una nuova tecnica di chirurgia mininvasiva volta a offrire una soluzione alternativa per la gestione del rischio tromboembolico nei pazienti con FA non valvolare che possano assumere o che siano controindicati alla TAO. L'obiettivo di tale tecnica, dettagliato in seguito, è quello di isolare dal sistema cardiocircolatorio, me-

HAS-BLED		
	Risk Factors	Points
H	Hypertension	1
A	Abnormal liver and renal function (1 point each)	1 or 2
S	Stroke	1
B	Bleeding	1
L	Labile INR	1
E	Elderly (age >65)	1
D	Drugs or alcohol (1 point each)	1 or 2

Figura 4 – Indice HAS-BLED

dante un dispositivo appositamente realizzato, l'appendice atriale sinistra (auricola), conosciuta come principale sede di formazione di trombi nei pazienti con FA non valvolare.

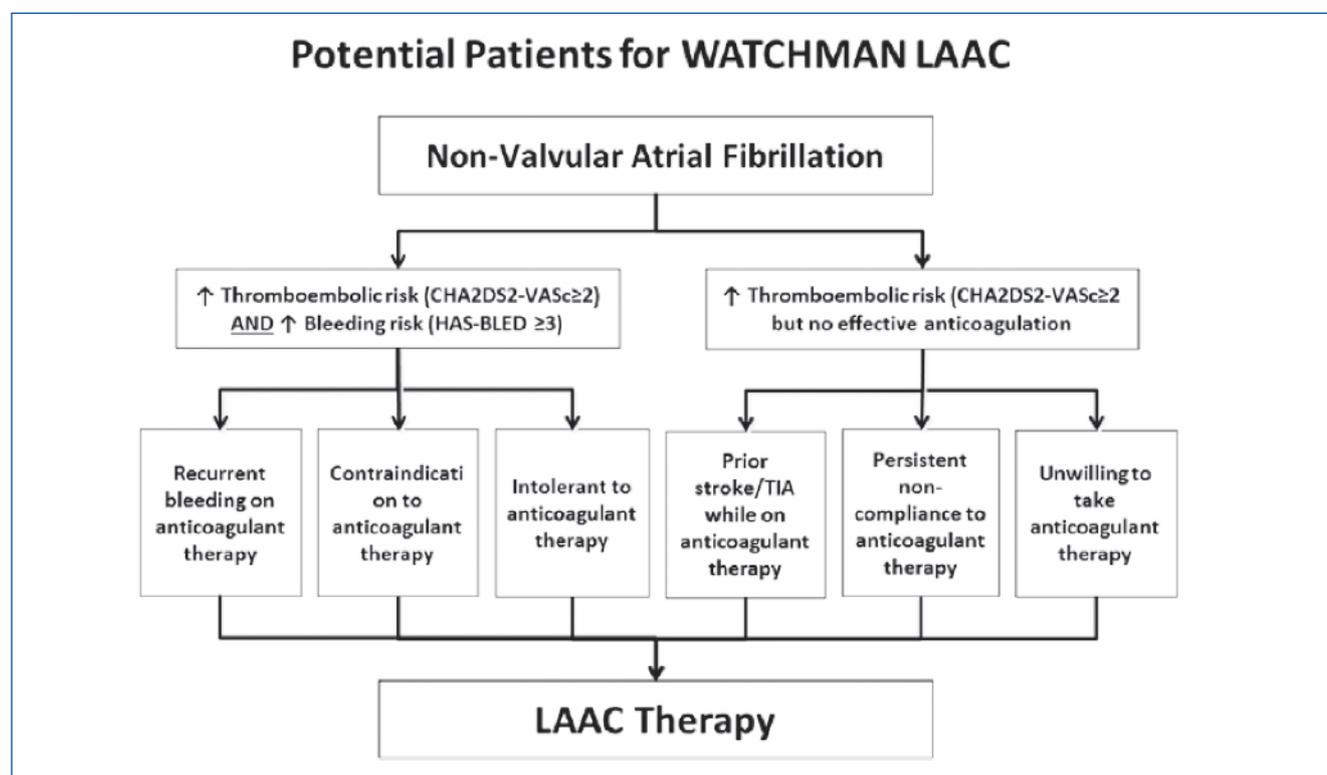


Figura 5 – Principali casi in cui la chiusura dell'auricola sinistra (LAAC) può essere valutata. TIA = transient ischemic attack

## LA CHIUSURA DELL'AURICOLA MEDIANTE IL SISTEMA WATCHMAN™

Da alcuni studi autoptici ed ecocardiografici è emerso che nei pazienti con FA non valvolare la trombosi era presente a livello dell'auricola sinistra nel 91% dei casi<sup>23,24,25</sup>. Occludere l'auricola consente di ridurre notevolmente il rischio di ictus prevenendo la formazione e la successiva migrazione dei coaguli verso la circolazione sistemica, senza la necessità concomitante di una terapia anticoagulante. Boston Scientific ha introdotto di recente un dispositivo per la chiusura percutanea dell'auricola sinistra denominato Watchman (Figura 6). Tra i dispositivi ad oggi disponibili per la chiusura percutanea dell'auricola sinistra, il Watchman è quello più ampiamente studiato in svariati trials che ne dimostrano efficacia e sicurezza con più di 2.000 pazienti arruolati e più di 4.800 anni/paziente di follow-up (Figura 7). In particolare, lo studio PROTECT-AF<sup>26</sup>, ad oggi l'unico studio prospettico randomizzato pubblicato su un sistema di chiusura percutanea dell'auricola, che ha coinvolto



Figura 6 – Dispositivo Watchman

707 pazienti, ha dimostrato la non inferiorità del Watchman rispetto al warfarin nella prevenzione degli ictus in pazienti con FA non valvolare, ottenendo una riduzione del 38% rispetto all'endpoint di studio primario (com-

	PROTECT AF (Randomizes Clinical Trial)		CAP <sup>2</sup> (Registry)	ASAP <sup>3</sup> (Registry)	PREVAIL <sup>4</sup> (Randomized Clinical Trial)
	18 mo's <sup>1</sup>	4 yrs. <sup>5</sup>			
<b>Design</b>	Prospective RCT with patients able to take warfarin		Prospective registry with patients able to take warfarin	Prospective registry with patients contraindicated for warfarin	Prospective RCT with patients able to take warfarin
<b>Outcome</b>	WATCHMAN was non-inferior to warfarin in pts. at high-risk of stroke	WATCHMAN was superior to warfarin in primary efficacy, all-cause mortality, & cardiovascular death	Significantly improved safety results from early PROTECT AF experience	Ischemic stroke rate significantly reduced in warfarin contra-indicated pts.	WATCHMAN device was safely implanted by new operators
<b>Mean age /CHADS<sub>2</sub></b>	72/2.2		74/2.4	72.4/2.8	74/2.6
<b>Total Enrolled Subjects</b>	707 randomized <sup>1</sup> 93 pts rolled in <sup>2</sup>		460	150	461
<b>Total Patients Implanted</b>	463		437	142	269
<b>Implantation Success</b>	88%		95%	94.7%	95.1%
<b>Primary Efficacy (all-stroke, CV/unexplained death, and systemic embolism)</b>	38% reduction vs. warfarin <sup>1</sup>	40% reduction vs. warfarin (superior) <sup>5</sup>	29% reduction vs. warfarin	N/A	0.064 Identical 18 mo rates for WATCHMAN and warfarin
<b>All-Stroke</b>	29% reduction vs. warfarin <sup>1</sup>	32% reduction vs. warfarin (superior) <sup>5</sup>	23% reduction vs. warfarin	77% reduction vs. expected rate per CHADS <sub>2</sub> score	Data not yet available
<b>Safety (7 day procedure-related*)</b>	8.7% <sup>4</sup>		4.1% <sup>4</sup> 53% reduction vs. PROTECT AF	Pericardial effusion with tamponade=2.0% Major bleeding=2.7%	4.4% 49% reduction vs. PROTECT AF

\*Composite of vascular complications includes cardiac perforation, pericardial effusion with tamponade, ischemic stroke, device embolization, and includes observed PE not necessitating intervention, AV fistula, major bleeding requiring transfusion, pseudoaneurysm, hematoma and groin bleeding

- Holmes DR et al. Lancet 2009;374:534-42
- Reddy VY et al. Circulation. 2011;123:417-424
- Reddy, JACC 2013
- Holmes PREVAIL Mar 2013
- Reddy, et al. HRS LBCT 2013

Figura 7 – Programma clinico relativo al dispositivo Watchman

posto dai seguenti fattori: ictus ischemico, ictus emorragico, embolia sistemica e morte cardiovascolare o inspiegata). Tale conclusione è stata già superata con i risultati a 4 anni di follow-up del PROTECT-AF<sup>27</sup>, che hanno dimostrato la superiorità del sistema Watchman rispetto al suddetto trattamento farmacologico con una riduzione del rischio relativo, statisticamente superiore, del 40% per l'endpoint composito di efficacia primaria di stroke, decessi per cause cardiovascolari o inspiegate ed embolie sistemiche (2.3% vs. 3.8% in favore del gruppo WATCHMAN; RR = 0.60, probabilità a posteriori di superiorità = 96%); una riduzione del rischio relativo, statisticamente superiore, del 34% per la mortalità per tutte le cause (3.2% vs. 4.8% in favore del gruppo WATCHMAN; HR=0.66, p=0.0379); una riduzione del rischio relativo, statisticamente superiore, del 60% la mortalità per cause cardiovascolari (1.0% vs. 2.4% in favore del gruppo WATCHMAN; HR = 0.40, p=0.0045).

Il registro CAP<sup>28</sup>, successivo allo studio PROTECT-AF, ha mostrato come l'esperienza dell'operatore riduca sensibilmente gli eventi avversi periprocedurali (confrontando i risultati di tale registro con il precedente studio PROTECT-AF si sono osservate le seguenti riduzioni nei tassi di eventi avversi: ictus periprocedurale dallo 1,1% allo 0%; versamenti pericardici dal 4,8% al 2,2%; embolizzazione della protesi dallo 0,6% allo 0%). Infine, tramite lo studio ASAP<sup>29</sup>, volto a studiare il dispositivo Watchman nei pazienti controindicati alla TAO, è stata dimostrata un'efficacia del 77% nel ridurre il rischio tromboembolico.

L'efficacia della procedura di chiusura dell'auricola è stata recentemente riconosciuta a livello nazionale ed internazionale dalle più autorevoli società scientifiche. In particolare, nell'ambito delle nuove Linee Guida sulla Fibrillazione Atriale emanate dalla European Society of Cardiology (ESC)<sup>6</sup> ad agosto 2012, si raccomanda che la chiusura percutanea dell'auricola sinistra possa essere considerata nei pazienti con un alto rischio di ictus ( $CHA_2DS_2VASc \geq 2$ ) e controindicazione alla terapia a lungo termine con anticoagulanti orali, secondo la classe di raccomandazione Iib e con livello di evidenza b grazie ai risultati ottenuti dallo studio PROTECT-AF.

## IL DESIGN DEL WATCHMAN™

Il dispositivo Watchman è appositamente disegnato per essere impiantato ed occludere in modo permanente l'auricola sinistra mediante un intervento transcateretere. Diversi sono poi gli accorgimenti offerti volti ad agevolare le attività procedurali e a contenere i tempi di impianto a beneficio del paziente e, in seconda istanza, dell'organizzazione sanitaria presso cui è eseguita la procedura.

Il dispositivo è costituito da una gabbia autoespandibile in nitinolo dalla forma cilindrica, come mostrato nella Figura 8, che migliora l'adattabilità all'interno dell'auricola (Figura 9), superando la maggior parte degli ostacoli legati alla variabilità morfologica.

Il Watchman è premontato all'interno di un catetere di rilascio e può essere ricatturato e riposizionato. Ciò si traduce in un minore impiego di tempo e di risorse nel predisporre il materiale necessario ad eseguire la procedura di intervento. Dalla pratica clinica, inoltre, sappiamo che diminuendo le manovre di preparazione si riducono anche i rischi per il paziente, minore probabilità di embolie gassose e di danni tissutali di tipo meccanico. Un vantaggio unico, del sistema Watchman è quello di poter utilizzare un solo introduttore fino al termine dell'impianto ciò snellisce la procedura e com-



Figura 8 – Struttura del dispositivo Watchman

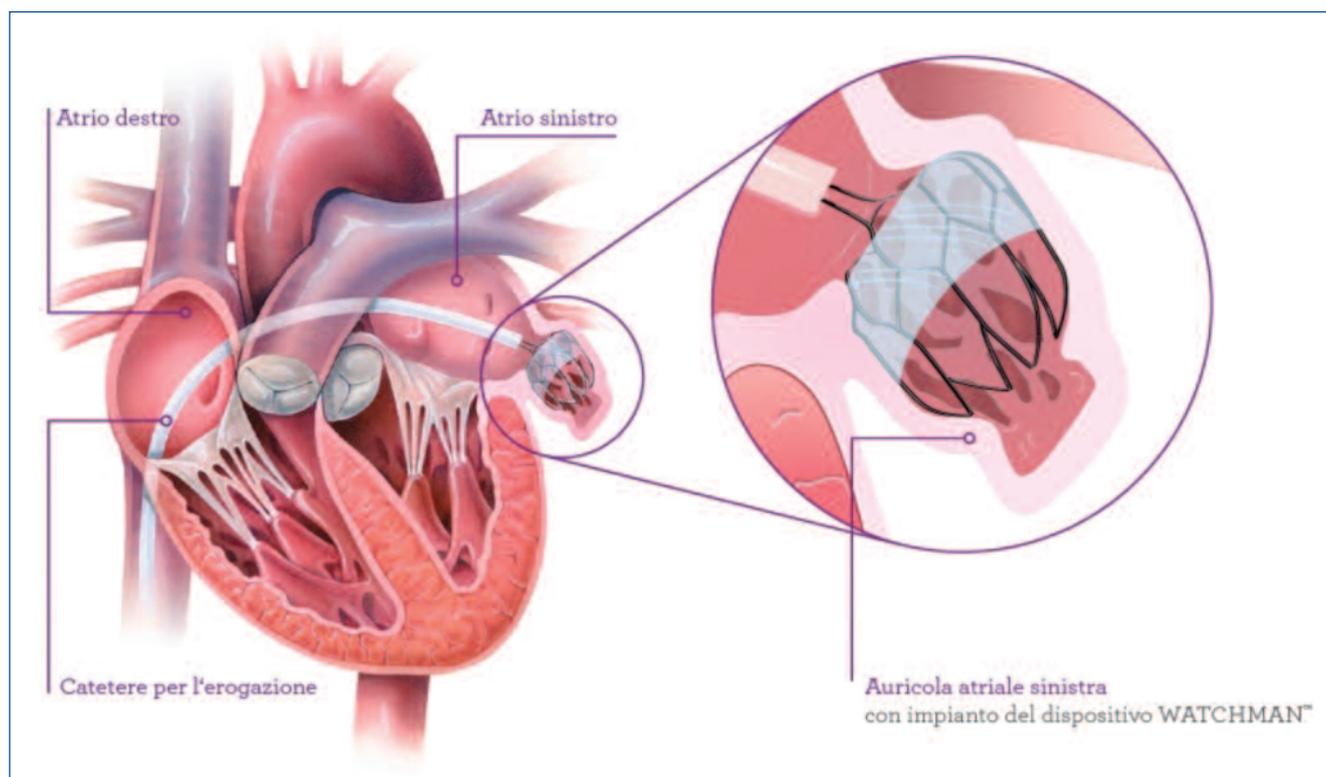


Figura 9 – Dispositivo Watchman posizionato all'interno dell'auricola sinistra

porta una minor perdita di sangue al paziente, nonché l'uso di una minore quantità di mezzo di contrasto.

Il dispositivo e la procedura di impianto sono stati pensati per garantire con semplicità, attraverso l'applicazione di diverse strategie, il corretto posizionamento.

Una volta posizionati correttamente il sistema di introduzione ed il catetere con il dispositivo premontato, il Watchman, a differenza degli altri dispositivi, può essere rilasciato in un unico movimento essendo costituito da un corpo unico.

La stabilità del dispositivo è assicurata, in prima analisi, selezionando una dimensione dello stesso con un diametro circa il 20% più grande rispetto al diametro dell'auricola misurato mediante eco transesofageo (TEE). Apposite tabelle di riferimento aiutano l'operatore a scegliere la corretta dimensione del dispositivo. È interessante osservare come la forza radiale di apertura della protesi ne garantisca la stabilità senza compromettere la funzionalità delle strutture cardiache circostanti (ad esempio dell'arteria circonflessa, delle vene polmonari o della valvola mitrale).

Inoltre la stabilità è garantita anche da 10 uncini posizionati lungo la circonferenza esterna del dispositivo che ancorano il tessuto cardiaco.

Queste scelte sviluppate nel disegno della struttura del dispositivo hanno contribuito al raggiungimento di un successo di impianto documentato del 95%<sup>30</sup> come dimostrato dallo studio PREVAIL. Nella restante percentuale di pazienti non è stato possibile completare la procedura, ovvero rilasciare in modo soddisfacente il Watchman all'interno dell'auricola, principalmente a causa di un'anatomia complessa della stessa. In questi casi la procedura è stata sospesa senza ripercussioni sui pazienti che hanno, quindi, continuato il trattamento farmacologico standard.

Un'altra caratteristica del design del Watchman che lo rende unico nel suo genere, è rappresentata dalla presenza di una membrana porosa in polietilentereftalato (PET) permeabile al flusso ematico che rappresenta, tra l'altro, il supporto per il processo di endotelizzazione. Tale membrana permette anche di ridurre la quantità di metallo esposta in atrio. Alcuni studi di istopatologia

hanno analizzato la risposta biologica sulle strutture cardiache a seguito dell'impianto di dispositivi di chiusura dell'auricola. Un primo studio condotto su cuori umani ha evidenziato come, a distanza di 3 giorni dall'impianto del Watchman, sia già possibile osservare la formazione di un sottile strato di fibrina sulla superficie del dispositivo mentre a 45 giorni, al primo follow-up di controllo mediante TEE, il dispositivo risulta completamente ricoperto da cellule endoteliali (neoendocardio), sia sulla sua superficie sia al di sotto della stessa, assicurando pertanto un'occlusione completa. Un secondo studio pilota di confronto tra i dispositivi ad oggi disponibili sul mercato, condotto su cuori canini, ha dimostrato come il Watchman, a differenza di altri dispositivi, non abbia nessun impatto sulle strutture anatomiche circostanti (arteria circonflessa e valvola mitrale) e come lo stesso, oltre a garantire una più veloce e meglio organizzata endotelizzazione, si adatti meglio alla struttura dell'auricola<sup>31</sup>.

Le evidenze raccolte nel PROTECT-AF dimostrano che a 45 giorni dall'impianto l'87%<sup>24</sup> dei pazienti ha interrotto la TAO grazie ad un soddisfacente stato di endotelizzazione del dispositivo. Percentuale che sale al 95% con riferimento al successivo studio CAP<sup>26</sup>.

La semplicità di preparazione del sistema, la possibilità di avere un unico introduttore compatibile con tutte le misure del dispositivo e la facilità di posizionamento, concorrono a far sì che la procedura abbia una durata media contenuta, di circa 50 minuti<sup>27</sup>. Tempo che si riduce ulteriormente con l'aumentare dell'esperienza dell'operatore e dell'equipe a supporto dell'impianto.

È stata anche analizzata la possibilità di eseguire nel corso di un'unica procedura la chiusura percutanea dell'auricola sinistra e l'ablazione dell'FA, i risultati hanno mostrato che è possibile e sicuro in mani esperte. Inoltre, grazie al fatto che il WM va a posizionarsi totalmente all'interno dell'auricola, nel caso si rendesse necessario sottoporre il paziente ad una successiva ablazione per una recidiva di FA, è possibile procedere con l'isolamento dell'ostio dell'auricola e delle vene polmonari senza nessun tipo di interazione da parte della protesi<sup>32</sup>.

## **BENEFICI SULLA QUALITÀ DELLA VITA DEI PAZIENTI E PER IL TERZO PAGANTE**

Se finora abbiamo dedicato la nostra attenzione ai benefici clinici che la procedura di chiusura dell'auricola comporta per il paziente, non vanno dimenticate le ricadute positive che tale procedura porta con sé, sia sulla qualità di vita del paziente sia sul sistema socio-sanitario in senso allargato.

Il dispositivo Watchman migliora la qualità di vita dei pazienti affetti da FA non valvolare. I dati provenienti dalla valutazione del Quality of Life (QoL)<sup>33</sup> nello studio PROTECT AF hanno dimostrato che i pazienti con FA non valvolare cui è stato impiantato il dispositivo Watchman hanno migliorato la loro qualità di vita a 12 mesi rispetto ai pazienti trattati con warfarin. Il QoL è stato valutato in un sottogruppo di 527 pazienti in basale e a 12 mesi post-impianto. Sono stati analizzati sia gli aspetti di salute fisica che psichica osservando un significativo miglioramento nel punteggio fisico e una diminuzione delle limitazioni a livello psicologico. Il punteggio fisico complessivo è migliorato nel 36.1% dei pazienti trattati con il Watchman restando inalterato nel 30.9% dei pazienti, rispetto al gruppo trattato con warfarin nel quale un miglioramento è stato osservato nel 25.8% dei pazienti rimanendo invece stabile nel 33.1%. Migliorando l'offerta terapeutica, l'impiego della procedura di chiusura dell'auricola porta con sé contestualmente anche dei vantaggi di tipo economico al sistema sanitario.

La gestione del rischio tromboembolico, mediante la procedura di chiusura dell'auricola nella popolazione di pazienti eleggibili, consente di ottenere una riduzione delle ospedalizzazioni per eventi avversi maggiori legati alle complicanze della terapia anticoagulante, con una conseguente riduzione nell'utilizzo delle risorse sanitarie. Principalmente, l'impatto socio-economico va ricercato nel beneficio che deriva dalla riduzione degli eventi di ictus ischemico ed emorragico, nonché dalla prevenzione di numerosi eventi emorragici che potrebbero essere causati dalla mancata coagulazione (specialmente nei soggetti ad elevato rischio). Tali eventi sono

spesso significativamente invalidanti e costituiscono un ingente onere in termini di costi per il nostro Paese sia in termini di risorse consumate nella gestione dell'evento nella sua fase acuta sia nella successiva fase riabilitativa. I costi diretti sostenuti dal Sistema Sanitario Italiano per la cura dei pazienti sopravvissuti ad episodi di ictus correlati all'FA sono molto elevati<sup>34</sup>. Nel 2010 si è registrata una spesa di circa € 4,2 miliardi e si stima un incremento fino a € 5,4 miliardi nel 2020<sup>35,36,37</sup>.

Per quanto difficilmente quantificabili, vanno inoltre considerati anche i costi indiretti che un evento invalidante di tale rilevanza comporta. Si pensi ad esempio alla perdita di produttività dei pazienti colpiti da ictus, spesso non più autosufficienti, nonché a quella dei familiari o delle persone che rivolgeranno la loro attenzione e il loro tempo alle cure di tali pazienti.

## CONCLUSIONI

Il dispositivo di chiusura percutanea dell'auricola sinistra Watchman è un valido trattamento per la prevenzione degli ictus nei pazienti con FA non valvolare siano essi eleggibili o controindicati alla terapia con anticoagulanti orali. I risultati a lungo termine dello studio randomizzato PROTECT-AF hanno dimostrato la superiorità del Watchman rispetto al warfarin, trattamento anticoagulante standard per i pazienti con FA. Il registro ASAP ha dimostrato invece l'efficacia del Watchman nel ridurre il rischio embolico nei pazienti controindicati o intolleranti alla terapia anticoagulante. Si dovrebbe prestare attenzione a come gestire quei pazienti controindicati alla TAO o che ne devono interrompere l'assunzione per episodi di sanguinamento. I pazienti che hanno già una storia documentata di sanguinamenti gastrointestinali maggiori o ictus emorragico, ma hanno un alto rischio tromboembolico e quei pazienti ischemici con fibrillazione atriale trattati con stent che richiedono terapia tripla antitrombotica, possono essere considerati per questa opzione alternativa. Lo schema riportato in Figura 5 sintetizza i principali casi in cui la chiusura dell'auricola sinistra (LAAC) può

essere valutata. Si tratta di una tecnica mininvasiva che permette al contempo di minimizzare i rischi correlati alla terapia farmacologica, migliora la qualità della vita e limita, nel medio termine, i costi sia per i pazienti sia per il Sistema Sanitario Nazionale.

Diversi accorgimenti apportati nel design e nello sviluppo di questa nuova procedura consentono di ottenere diversi vantaggi sia in termini di efficacia e di sicurezza sia di facilità e rapidità di impianto.

Boston Scientific, mediante l'introduzione nel mercato del sistema Watchman, rinnova il suo impegno nello sviluppare soluzioni efficaci per il trattamento dei pazienti affetti da patologie del sistema cardiovascolare. Soluzioni che riservano anche un'adeguata attenzione ai costi socio-economico-sanitari, tema di particolare interesse nel difficile quadro economico attuale.

## BIBLIOGRAFIA

- 1 Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, et al. ACC/ AHA/ ESC 2006 Guidelines for the management of patient with atrial fibrillation. *Circulation* 2006;114:257-354.
- 2 Bilato C, Corti MC, Baggio G, et al. Prevalence, functional impact, and mortality of atrial fibrillation in an older Italian population (from the Pro.V.A. study). *The American Journal of Cardiology* 2009;104(15):1092-1097.
- 3 Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J* 2006;27(8):949-953.
- 4 Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of Diagnosed Atrial Fibrillation in Adults. *Journal of the American Medical Association* 2001;285(18):2370-75.
- 5 Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al., Guidelines for the management of atrial fibrillation. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2010;31:2369-429.
- 6 Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2012;33(21):2719-47.
- 7 Lip GY. Stroke in atrial fibrillation: epidemiology and thromboprophylaxis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2011, 9 (Suppl. 1): 344-51. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2011.04302.x.
- 8 Holmes DR. Atrial Fibrillation and Stroke Management: Present and Future. *Seminars in Neurology* 2010;30:528-36.
- 9 Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M, et al. Stroke Severity in Atrial Fibrillation. *Stroke*. 1996;27(10):1760-64.
- 10 Aguilar M, Hart R, Pearce LA. Oral anticoagulants versus antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation and no

- history of stroke or transient ischemic attacks. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;3:CD006186.
- 11 Garcia DA, Hylek EM. Antithrombotic Therapy in Atrial Fibrillation. *Clin Geriatr Med*. 2006 Feb;22(1):155-66
  - 12 Waldo AL, Becker RC, Tapson VF, et al. Hospitalized patients with atrial fibrillation and a high risk of stroke are not being provided with adequate anticoagulation. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1729-36.
  - 13 Presbitero P, Mennuni M, Zavalloni D, et al., I nuovi dispositivi per l'occlusione dell'auricola nella prevenzione del rischio trombo-embolico della fibrillazione atriale. *Cardiology Science* 2012;(10):274-81.
  - 14 Rose EJ, Ozonoff A, Henault LE, et al. Warfarin for atrial fibrillation in community-based practice. *J Thromb Haemost* 2008;6(10):1647-54.
  - 15 Al Saady NM, Obel OA, Camm AJ. Left atrial appendage: structure, function, and role in thromboembolism. *Heart* 1999; 82:547-55.
  - 16 Bushnell CD, Zimmer LO, Pan W et al. Persistence With Stroke Prevention Medications 3 Months After Hospitalization. *Arch Neurol* 2010;67(12):1456-63.
  - 17 Fountain RB, Holmes DR, Chandrasekaran K, et al. The PROTECT AF (WATCHMAN Left Atrial Appendage System for Embolic PROTECTION in Patients with Atrial Fibrillation) trial. *Am Heart J* 2006; 151:956-61.
  - 18 Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361:1139-51.
  - 19 Granger CB, Alexander JH, McMurray JV, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-92.
  - 20 Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-89.
  - 21 Altman R, Vidal HO. Battle of oral anticoagulants in the field of atrial fibrillation scrutinised from a clinical practice (the real world) perspective. *Thromb J* 2011;9:12.
  - 22 Camm J, Colombo A, Corbucci C, et al. Left Atrial Appendage Closure: A New Technique for Clinical Practice. *Heart Rhythm* 2014; 11:514-21.
  - 23 Beinart R, Heist EK, Newell JB, et al. Left Atrial Appendage Dimensions Predict the Risk of Stroke/TIA in Patients With Atrial Fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010; 22(1):10-15.
  - 24 Thambidorai SK, Murray RD, Parakh K et al. Utility of transesophageal echocardiography in identification of thrombogenic milieu in patients with atrial fibrillation (an ACUTE ancillary study). *Am J Cardiol* 2005;96:935-41.
  - 25 Danna P, Sagone A, Proietti R, et al. Nuovi sistemi per la prevenzione del rischio cardioembolico in pazienti con fibrillazione atriale: una revisione sistematica della letteratura sulla chiusura percutanea dell'auricola sinistra. *G. Ital. Cardiol*. 2012;13(9):571-582.
  - 26 Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, et al. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomized non-inferiority trial. *Lancet* 2009;374:534-42.
  - 27 Vivek Y. Reddy VY, Doshi SK, et al. Long Term Results of PROTECT AF: The Mortality Effects of Left Atrial Appendage Closure versus Warfarin for Stroke Prophylaxis in AF. Adapted from HRS LBCT 2013.
  - 28 Reddy VY, Holmes D, Doshi SK, et al. Safety of percutaneous left atrial appendage closure: results from the Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with AF (PROTECT AF) clinical trial and the Continued Access Registry. *Circulation*. 2011;123(4):417-24.
  - 29 Reddy VY, Möbius-Winkler S, Miller MA et al. Left atrial appendage closure with the Watchman device in patients with a contraindication for oral anticoagulation: the ASAP study (ASA Plavix Feasibility Study With Watchman Left Atrial Appendage Closure Technology). *J Am Coll Cardiol* 2013;25;61(25):2551-56
  - 30 Holmes DR, Reddy, VY. Prospective Randomized EVALuation of the WATCHMAN™ LAA Closure Device In Patients with Atrial Fibrillation Versus Long Term Warfarin Therapy. (PREVAIL). TCTMD 2013. Protocol: CT1004.
  - 31 Kar S, Hou D., Huibregtse B, et al Biological response following watchman and amplatzer cardiac plug implantation in a canine left atrial appendage model Abstracts of EuroPCR & AsiaPCR/SingLIVE 2013.
  - 32 Swaans MJ, Post MC, Rensing BJ, et al. Ablation for Atrial Fibrillation in Combination With Left Atrial Appendage Closure: First Results of a Feasibility Study. *J Am Heart Assoc* 2012;1(5): doi: 10.1161/JAHA.112.002212.
  - 33 Alli O, Doshi S, Kar S, et al. Quality of life assessment in the randomized PROTECT AF (Percutaneous Closure of the Left Atrial Appendage Versus Warfarin Therapy for Prevention of Stroke in Patients With Atrial Fibrillation) trial of patients at risk for stroke with nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(17):1790-98.
  - 34 Epstein D et al, The Hospital Costs of Care for Stroke in Nine European Countries, *Health Economics* 2008;17(1 suppl)S21-31.
  - 35 Brüggengjürgen B, Rossnagel K, Roll S, et al. The impact of atrial fibrillation on the cost of stroke: the berlin acute stroke study. *Values in Health* 2007;10(2):137-143.
  - 36 Epstein D, Mason A, Manca A. The hospital costs of care for stroke in nine European countries. *Health Economics* 2008;17(1 suppl)S21-31.
  - 37 Gerzeli S, Tarricone R, Zolo P, et al. The economic burden of stroke in Italy. The ECLIPSE Study: Economic Longitudinal Incidence-based Project for Stroke Evaluation. *Neurol Sci* 2005;26(2):72-80.

# Longevità del dispositivo e affidabilità degli elettrocateri: requisiti essenziali nella pratica clinica

## *Device longevity and leads reliability: main requirements in clinical practice*

Pieragnoli Paolo<sup>1</sup>, Ricciardi Giuseppe<sup>1</sup>, Fersini Gabriele<sup>2</sup>, Campari Monica<sup>2</sup>, Stefanini Luca<sup>2</sup>, Nisam Seah<sup>2</sup>, Faletra Stefania<sup>2</sup>, Vicini Ilaria<sup>2</sup>

<sup>1</sup>AOUC Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi – Firenze (FI); <sup>2</sup>Boston Scientific S.p.A. – Milano (MI)

### RIASSUNTO

La longevità dei sistemi impiantabili di defibrillazione (ICD) e di resincronizzazione cardiaca (CRT-D) è un parametro di grande importanza per ridurre le complicanze e i costi correlati alla sostituzione dei dispositivi. Boston Scientific ha investito molte risorse in ricerca e sviluppo per realizzare dispositivi ed elettrocateri in grado di garantire elevate *performance* in termini di longevità e affidabilità. La longevità del dispositivo impiantabile e l'affidabilità degli elettrocateri rappresentano quindi aspetti fondamentali da tenere in considerazione nella scelta di un sistema ICD o CRT-D, sia che si consideri il punto di vista del paziente, sia del professionista sanitario (elettrofisiologo) sia, infine, del terzo pagante (Servizio Sanitario Nazionale).

### SUMMARY

*The longevity of implantable defibrillation systems (ICD) and cardiac resynchronization systems (CRT-D) is a parameter of utmost importance in reducing complications and costs associated with the device replacement. Boston Scientific has invested extensive resources into research to develop long-life, high-performance devices and leads. The im-*

*plantable device longevity and the lead reliability represent major determinants in the choice of an ICD or CRT-D system, in terms of improved patient outcome, reduced activity burden of electrophysiology laboratories, and overall cost savings for the National Healthcare System.*

### INTRODUZIONE

La longevità dei dispositivi impiantati è considerata importante dal 73% dei pazienti portatori di defibrillatori impiantabili (ICD) o di ICD dotati di terapia di resincronizzazione cardiaca (CRT-D) ([www.directfrompatient.com](http://www.directfrompatient.com)). Il 70% dei portatori di ICD necessita di almeno una sostituzione nell'arco della propria vita, il 40% necessita di almeno due sostituzioni<sup>1,2</sup>; a tali procedure è associata un'incidenza di complicanze variabile tra il 4% e il 9,1%<sup>3-7</sup>.

È inoltre bene tenere in considerazione che il 40% dei pazienti è ancora in vita a 10 anni dal primo impianto<sup>1</sup>. Una maggiore longevità dell'ICD implica un minor numero di sostituzioni e di conseguenza una riduzione dei rischi a esse correlati.

Il rischio di infezioni e complicanze associate a un reintervento per sostituzione del dispositivo può essere an-

che due volte il rischio associato a un primo impianto<sup>3</sup>. Il sistema di defibrillazione è costituito dall'insieme di dispositivo ed elettrocateri. La complessità di questi ultimi fa sì che possano essere soggetti a malfunzionamenti<sup>8</sup>, con potenziali conseguenze quali la revisione degli impianti o l'estrazione e sostituzione degli elettrocateri stessi.

Ne deriva un aumento del rischio di morbilità e mortalità e del livello di spesa per il sistema sanitario<sup>9</sup>.

Per questi motivi, nella valutazione della longevità del sistema ICD o CRT-D e dei benefici per il paziente che ne conseguono, è importante tenere in considerazione sia la durata del dispositivo sia l'affidabilità nel tempo degli elettrocateri.

## TECNOLOGIA DELLE BATTERIE E DATI DI LONGEVITÀ DEI DISPOSITIVI

I dispositivi ICD e CRT-D Boston Scientific di ultima generazione mostrano proiezioni di longevità estremamente elevate: questo risultato è stato possibile grazie all'utilizzo di una nuova e avanzata tecnologia delle batterie<sup>10</sup> (LiMnO<sub>2</sub>: litio-biossido di manganese) e all'ottimizzazione dei consumi energetici dei circuiti elettronici. Nelle recenti famiglie dei dispositivi Boston Scientific la sinergia tra chimica innovativa delle batterie, maggiore capacità (1,9 Ah - 2,0 Ah, a seconda del modello) ed efficienza energetica che consente di avere un consumo del 30% inferiore rispetto alla tecnologia precedente fa sì che il momento della sostituzione del dispositivo possa essere posticipato di diversi anni, con innegabili vantaggi per il paziente e per il sistema sanitario.

Per avere una stima affidabile della reale durata dei dispositivi, Boston Scientific ha predisposto e messo in atto un sistema di raccolta di dati dai dispositivi impiantati nel mondo attraverso il sistema di monitoraggio remoto Latitute™.

I risultati di questa "fotografia" delle proiezioni di longevità delle batterie indicano che le durate dei dispositivi si attestano intorno ai 13 anni per gli ICD monoca-

merali, 11 anni per gli ICD bicamerale e 9 anni per i CRT-D. È interessante notare come questi dati includano qualsiasi tipologia di paziente, di storia clinica e di programmazione del dispositivo, senza alcuna selezione all'ingresso, generando quindi un quadro reale dipinto in un dato istante delle proiezioni di longevità.

I dati del Product Performance Report (<http://www.bostonscientific.com/templatedata/imports/HTML/PPR/ppr/index.shtml>), documento pubblico che riassume le prestazioni dei dispositivi impiantati e aggiornato da Boston Scientific ogni tre mesi, stanno confermando questa tendenza e riportano percentuali di sopravvivenza dei dispositivi vicine al 100% anche dopo 5 anni dall'impianto, siano essi defibrillatori o defibrillatori biventricolari.

Per la maggior parte dei dispositivi oggi presenti sul mercato, 5 anni è la durata media degli ICD, che si riduce per i CRT-D nei quali l'elevata percentuale di stimolazione da un forte contributo alla scarica della batteria.

Nel recente studio dell'University of Pittsburgh Medical Center, sono stati messe a confronto le durate di batteria di differenti modelli CRT-D, da tre diversi produttori, impiantati tra il 2008 e il 2010<sup>11</sup>. Lo studio, pubblicato nel 2013, mette in luce come nell'attuale panorama dei dispositivi vi siano grandi differenze in termini di longevità, evidenziando inoltre come la popolazione dei dispositivi Boston Scientific abbia fornito i risultati migliori: in un periodo di tempo pari a 2,5±1,6 anni sono andati incontro a sostituzione dopo aver raggiunto la fine vita solo 7 dispositivi su 173 - il 4%; 5 di questi dispositivi erano alimentati con batterie di vecchia generazione.

In definitiva, le prestazioni di durata dei dispositivi Boston Scientific sono comprovate non solo dalle raccolte di dati interne, ma anche da lavori scientifici indipendenti.

## IMPATTO DELLA LONGEVITÀ SUI COSTI

Il numero di pazienti che necessitano dell'impianto di un dispositivo di defibrillazione cardiaca è progressivamente maggiore anno dopo anno<sup>12,13</sup>.

Il calcolo del costo della terapia non può essere legato solo al primo impianto, ma anche alle successive sostituzioni.

tuzioni e alle complicanze associate<sup>1,14,15</sup>. È quindi facile intuire come la longevità del dispositivo abbia implicazioni sulla sostenibilità economica di questo tipo di terapia e, di conseguenza, anche sull'accesso dei pazienti indicati.

In un recentissimo studio di Boriani et al.<sup>16</sup> vengono evidenziati i benefici economici derivanti da un incremento della longevità del dispositivo, sia nel caso di terapia di resincronizzazione cardiaca, sia nel trattamento con ICD.

Lo studio, basato su un modello economico di analisi dei costi, quantifica la riduzione dei costi totali della terapia in funzione della longevità del dispositivo in quattro diverse popolazioni a seconda delle patologie dei pazienti. Nel computo dei costi totali della terapia, in un orizzonte temporale di 15 anni, sono stati presi in considerazione il costo dei dispositivi, delle procedure (primo impianto ed eventuali sostituzioni), del follow-up e della gestione delle complicanze. Ne è emerso che, grazie a un incremento di durata dei dispositivi da 5 a 9 anni, nelle due popolazioni ICD considerate si ottiene un risparmio annuale medio di circa € 620 per paziente, che si traduce in un risparmio del 31% (circa € 9.300) in un lasso di tempo di 15 anni. Per le due popolazioni di pazienti con CRT-D, un incremento di durata del dispositivo da 4 a 7 anni comporta un risparmio annuale medio di circa € 820 per paziente, pari a un risparmio del 30% (circa € 12.300) considerando un orizzonte temporale di 15 anni.

### **ELETTROCATETERI AFFIDABILI, INDISPENSABILI PER UN DISPOSITIVO IMPIANTABILE LONGEVO**

La qualità del disegno meccanico di un elettrocatero si basa su complessi principi di progetto che tengono conto dello stress meccanico al quale esso è soggetto durante anni di funzionamento all'interno del letto venoso e delle camere cardiache. Tuttavia, il principio ancor più generale che guida un buon progetto è sempre la "semplicità" della struttura meccanica disegnata: ogni aumento di complessità porta in sé un più elevato ri-

schio di problemi meccanici nel tempo.

Gli elettrocateri da defibrillazione sono significativamente più complessi di quelli da pacemaker<sup>17,18</sup>, per questo motivo sono maggiormente soggetti a malfunzionamenti e la loro affidabilità a lungo termine rappresenta il vero "tallone d'Achille" della terapia con il defibrillatore impiantabile. La percentuale di sopravvivenza varia tra il 91% e il 99% a 2 anni, tra l'85% e il 98% a 5 anni e tra il 60% e il 72% a 8 anni<sup>19</sup>. Tali malfunzionamenti possono determinare l'impossibilità da parte dell'ICD di erogare la terapia per tachicardie e fibrillazioni ventricolari, provocando potenziali sincopi o morte cardiaca improvvisa del paziente; possono anche generare shock inappropriati e conseguenti situazioni di stress psicologico, indurre alla revisione degli impianti o all'estrazione degli elettrocateri con conseguente aumento della morbilità e mortalità e del livello di spesa per il sistema sanitario<sup>9</sup>.

Negli anni, insieme all'incremento del numero di impianti di ICD è andata aumentando l'importanza che riveste l'affidabilità a lungo termine degli elettrocateri da defibrillazione<sup>19</sup>. Questo è legato anche al fatto che i pazienti portatori di ICD sono sempre più giovani, attivi, con un'aspettativa di vita sempre più lunga e con una probabilità di sopravvivenza superiore a quella dei propri elettrocateri impiantati<sup>20</sup>.

Le potenziali cause di complicanze degli elettrocateri sono date da difetti di isolamento, fratture del conduttore, perforazioni all'apice del miocardio, spostamenti dell'elettrocatero, perdita di cattura ventricolare e problematiche di sensing. Questi malfunzionamenti sono strettamente correlati al tipo di isolante utilizzato e al suo spessore, alla dimensione dell'elettrocatero e ad altri parametri progettuali<sup>21-28</sup>. Attualmente è molto cresciuta l'attenzione sulla possibilità di estrarre gli elettrocateri. La procedura di estrazione, quando non strettamente correlata a problematiche di funzionamento, può rendersi necessaria anche per cause dovute a infezioni localizzate o sistemiche oppure a trombosi venose<sup>29</sup>. Si evince quindi l'utilità di accorgimenti progettuali nel disegno dell'elettrocatero che possano favo-

rire la sua eventuale estrazione, come il rivestimento dei coil da defibrillazione per evitare la crescita di tessuto all'interno, la quale è universalmente ritenuta uno dei fattori complicanti la procedura di estrazione stessa<sup>29-37</sup>. In sintesi, quindi, il design dell'elettrocattetero, i materiali utilizzati, lo spessore e il tipo di isolamento, la presenza o meno di coil da defibrillazione rivestiti, assumono un ruolo cruciale per garantire alte *performance* del prodotto nel lungo termine.

### DESIGN E PERFORMANCE CLINICA DELL'ELETTROCATETERE ENDOTAK RELIANCE™

La famiglia di elettrocatteteri da defibrillazione Endotak Reliance™ di Boston Scientific ha sempre mostrato ottime prestazioni e una indiscussa affidabilità. Questi risultati sono il frutto di una progettazione mirata a garantire la massima affidabilità; si vedano le Figure 1 e 2 per avere una rappresentazione grafica del design dell'elettrocattetero Reliance™ 4-Front, preso ad esempio dell'intera famiglia.

Il corpo dell'elettrocattetero è isodiametrico e contiene al suo interno un unico conduttore da pacing/sensing;

a seconda del modello, a singolo o a doppio coil, sono individuabili uno o due conduttori da defibrillazione. Ogni conduttore è inserito in un lume separato e singolarmente rivestito da materiale protettivo (PTFE, politetrafluoroetilene o ETFE, etiltetrafluoroetilene).

Il corpo dell'elettrocattetero, in gomma siliconica, è rivestito nella parte prossimale da uno strato in poliuretano che oltre a fornire supporto per la manovrabilità dell'elettrocattetero ne aumenta la resistenza all'abrasione nella zona della tasca d'impianto. Il rivestimento esterno in silicone garantisce un isolamento aggiuntivo e perfeziona la resistenza all'abrasione.

I coil da defibrillazione hanno una ricopertura di ePTFE (politetrafluoroetilene espanso, nome commerciale GORE), brevettata da Boston Scientific, che consente la "trasparenza elettrica dei coil" tramite il passaggio della parte liquida del sangue ma impedisce la crescita tissutale sui coil, bloccando l'adesione della parte corpuscolata. Tale *design* è inteso a migliorare la facilità di estrazione dell'elettrocattetero. Il recente lavoro di Di Cori et al., confrontando le *performance* di estrazione tra vari modelli di elettrocattetero presenti sul mercato, ha concluso che effettivamente gli elettrocatteteri Boston Scien-

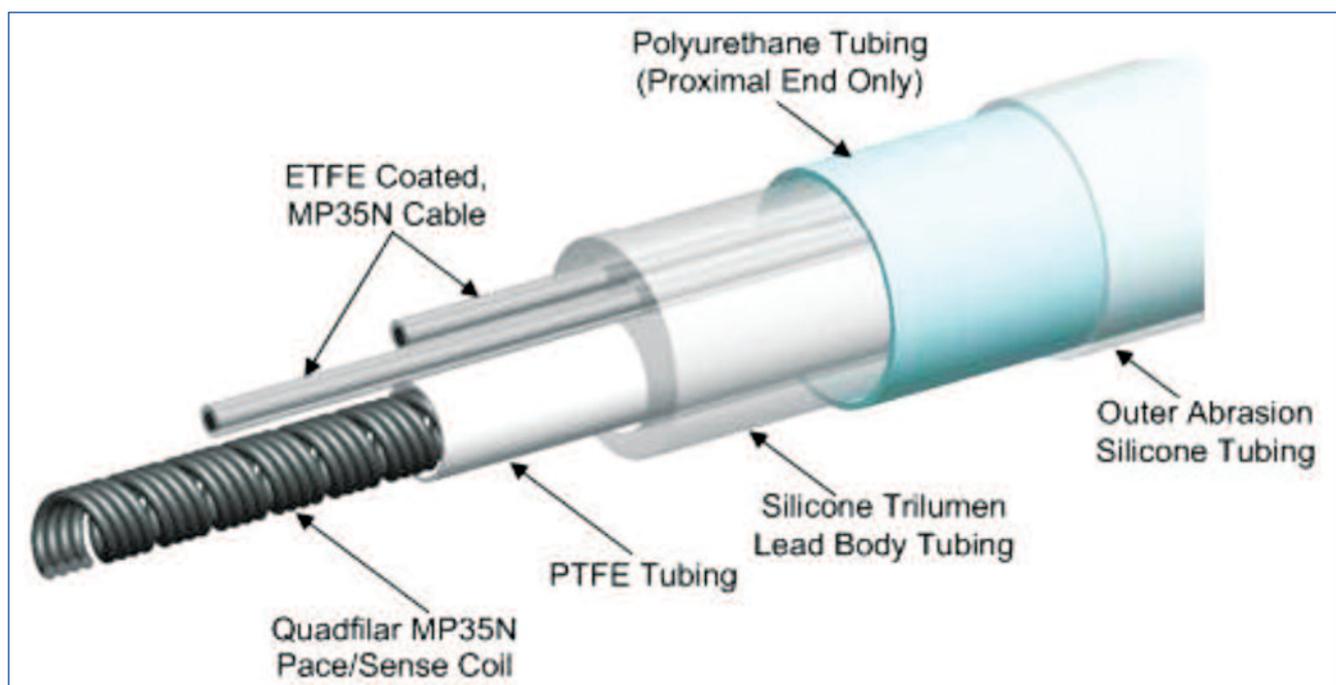


Figura 1 – Sezione longitudinale dell'elettrocattetero Reliance™ 4-Front. (Fonte: 4-Front Design Dossier, Boston Scientific)

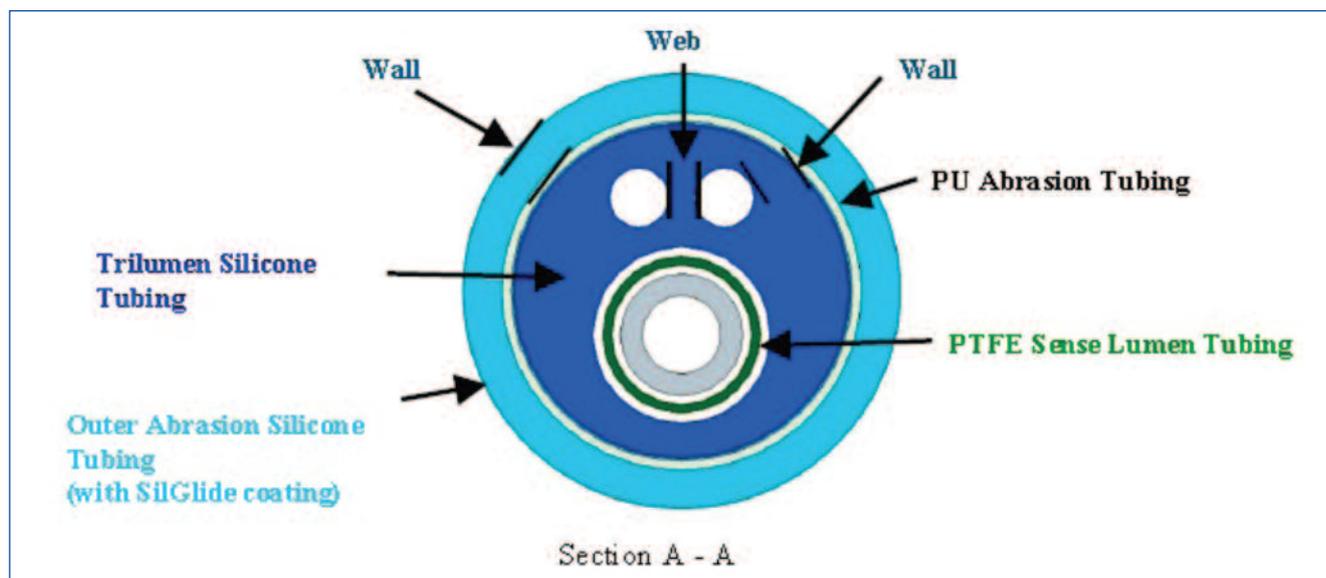


Figura 2 – Sezione trasversale dell'elettrocaterete Reliance™ 4-Front (Fonte: 4-Front Design Dossier, Boston Scientific)

tific Endotak Reliance™, con i coil di shock ricoperti da ePTFE, vengono estratti più velocemente e facilmente rispetto agli elettrocatereti non rivestiti con ePTFE<sup>37</sup>. Nella parte terminale dell'elettrocaterete, tra anodo e catodo, si trova una zona molto flessibile, quasi una sorta di colletto stampato di silicone, il cui scopo è rendere atraumatica la punta, riducendo la pressione applicata e minimizzando di conseguenza i rischi di perforazione. La distanza tra punta del catetere e coil distale (denominata pullback) è di soli 12 mm, il che favorisce l'erogazione dell'energia in prossimità della punta del catetere, riducendo sensibilmente la soglia di defibrillazione necessaria.

### AFFIDABILITÀ DELLE FAMIGLIE DI ELETTROCATETERI RELIANCE™: DATI CLINICI

La letteratura pubblicata tra il 2000 e il 2013 non ha riportato eventi clinici avversi significativi per la famiglia di elettrocatereti da defibrillazione Endotak Reliance™, confermando le elevate prestazioni nella pratica clinica. In uno studio pubblicato nel 2009 da Borleffs et al., 1.074 elettrocatereti Endotak Reliance™ sono stati confrontati con gli elettrocatereti di altri produttori, per un totale di 2.161 elettrocatereti da defibrillazione. Gli au-

tori affermano che Endotak Reliance™ ha mostrato il miglior tasso di sopravvivenza rispetto a tutti gli altri modelli, confermando che la variabilità nella failure dipende dal singolo modello e dalla casa costruttrice<sup>38</sup>. Questi risultati sono del tutto in linea con quanto affermato nel 2012 da Cohen et al.: in uno studio retrospettivo su 2.967 elettrocatereti ICD impiantati dal 1996 al 2008 gli elettrocatereti Endotak Reliance™ hanno mostrato la più alta probabilità di sopravvivenza rispetto agli altri elettrocatereti ICD presenti sul mercato<sup>39</sup>. Hauser et al. nel 2009 hanno comparato le prestazioni di 3.037 elettrocatereti da defibrillazione di differenti produttori. Endotak Reliance™ SG (singolo coil rivestito in GORE) ha un rischio cumulativo di *failure* che non si discosta da zero per almeno 5 anni e ha mostrato la migliore stima di sopravvivenza a 4 anni, pari al 99.1%<sup>40</sup>.

La perforazione del miocardio è un altro criterio importante di *performance* clinica. Lo studio comparativo condotto da Rordorf et al. nel 2011 ha evidenziato che nessuno dei 204 pazienti all'interno di questo studio impiantati con Endotak Reliance™ (su 858 in totale) ha subito perforazioni del miocardio<sup>41</sup>. Alle stesse identiche conclusioni è giunto anche lo studio di Turakhia et al. nel 2009<sup>28</sup>. Ne consegue che le elevate prestazioni della

famiglia di elettrocateri da defibrillazione Endotak Reliance™ dei Boston Scientific sono fortemente supportate da cospicua letteratura scientifica.

## CONCLUSIONE

La longevità e l'affidabilità dei dispositivi impiantabili sono fattori essenziali per tutti gli attori coinvolti: paziente, medico e Servizio Sanitario Nazionale. L'incremento della longevità dei defibrillatori e la lunga durata degli elettrocateri devono essere utilizzati per minimizzare le complicanze e contenere i costi.

Il contributo di Boston Scientific all'innovazione tecnologica delle batterie e degli elettrocateri è coerente con la missione e i valori che promuove: garantire la qualità, la sicurezza e la cura del paziente e soddisfare le esigenze della classe medica lavorando costantemente al suo fianco.

## BIBLIOGRAFIA

1. RG Hauser. The growing mismatch between patient longevity and the service life of implantable cardioverter-defibrillators. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:2022-25.
2. I Ramachandra. Impact of ICD battery longevity on need for device replacements - insights from a Veterans Affairs database. *Pacing Clin Electrophysiol* 2010;33:314-19.
3. CJ Borleffs, J Thijssen, MK de Bie, et al. Recurrent implantable cardioverter-defibrillator replacement is associated with an increasing risk of pocket-related complications. *Pacing Clin Electrophysiol* 2010;33:1013-19.
4. PA Gould, LJ Gula, J Champagne, et al. Outcome of advisory implantable cardioverter-defibrillator replacement: one-year follow-up. *Heart Rhythm* 2008;5:1675-81.
5. S Kapa, L Hyberger, RF Rea, et al. Complication risk with pulse generator change: implications when reacting to a device advisory or recall. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007;30:730-33.
6. A Costea, DP Rardon, BJ Padanilam, et al. Complications associated with generator replacement in response to device advisories. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008;19:266-9.
7. R Parkash, E Crystal, J Bashir, et al. Complications associated with revision of Sprint Fidelis leads: report from the Canadian Heart Rhythm Society Device Advisory Committee. *Circulation* 2010;121:2384-87.
8. WH Maisel, DB Kramer. Implantable cardioverter-defibrillator lead performance. *Circulation* 2008;117:2721-23.
9. KA Ellenbogen, MA Wood, RK Shepard, et al. Detection and management of an implantable cardioverter defibrillator lead failure: incidence and clinical implications. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:73-80.
10. MJ Root. Lithium-manganese dioxide cells for implantable defibrillator devices - discharge voltage models. *Journal of Power Sources* 2010;195:5089-93.
11. MB Alam, MB Munir, R Rattan, et al. Battery longevity in cardiac resynchronization therapy implantable cardioverter defibrillators. *Europace* 2014;16(2):246-51.
12. G Boriani, M Biffi, C Martignani, et al. Expenditure and value for money: the challenge of implantable cardioverter defibrillators. *QJM* 2009;102:349-56.
13. F Arribas, A Auricchio, C Wolpert, et al. The EHRA White Book. *Europace* 2012;14(Suppl 3):iii1-55.
14. PA Gould, AD Krahn. Complications associated with implantable cardioverter-defibrillator replacement in response to device advisories. *JAMA* 2006;295:1907-11.
15. JB Johansen, OD Jørgensen, M Møller, et al. Infection after pacemaker implantation: infection rates and risk factors associated with infection in a population-based cohort study of 46299 consecutive patients. *Eur Heart J* 2011;32:991-98.
16. G Boriani, F Braunschweig, JC Deharo, et al. Impact of extending device longevity on the long-term costs of implantable cardioverter-defibrillator therapy: a modelling study with a 15-year time horizon. *Europace* 2013;15:1453-62.
17. M Møller, P Arnsbo. Danish Pacemaker Register. Appraisal of pacing lead performance from the Danish Pacemaker Register. *PACE Pacing Clin Electrophysiol* 1996;19:1327-36.
18. S Faletra, G Corbucci, S Nisam. Affidabilità degli elettrocateri da defibrillazione - Tecnologia Boston Scientific; GIAC 2012;15(4):225-29.
19. WH Maisel, DB Kramer. Implantable cardioverter-defibrillator lead performance. *Circulation* 2008;117:2721-23.
20. RG Hauser, BJ Maron, JE Marine, et al. Safety and efficacy of transvenous high-voltage implantable cardioverter-defibrillator leads in high-risk hypertrophic cardiomyopathy patients. *Heart Rhythm* 2008;5:1517-22.
21. T Kleemann, T Becker, K Doenges, et al. Annual rate of transvenous defibrillation lead defects in implantable cardioverter-defibrillators over a period of > 10 years. *Circulation*. 2007;115:2474-80.
22. U Dorwarth, B Frey, M Dugas, et al. Transvenous defibrillation leads: high incidence of failure during long-term follow-up. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14:38-43.
23. SV Parvathaneni, CR Ellis, JN Rottman. High prevalence of insulation failure with externalized cables in St. Jude Medical Riata family ICD leads: fluoroscopic grading scale and correlation to extracted leads. *Heart Rhythm* 2012;9:1218-24.
24. RG Hauser, LM Kallinen, AK Almquist, et al. Early failure of a small-diameter high-voltage implantable cardioverter-defibrillator lead. *Heart Rhythm* 2007; 4:892-96.
25. DA Hirschl, VR Jain, H Spindola-Franco, et al. Prevalence and characterization of asymptomatic pacemaker and ICD lead perforation on CT. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007;30:28-32.

26. J Laborderie, L Barandon, S Ploux, et al. Management of subacute and delayed right ventricular perforation with a pacing or an implantable cardioverter-defibrillator lead. *Am J Cardiol* 2008;102:1352-55.
27. SB Danik, M Mansour, J Singh, et al. Increased incidence of subacute lead perforation noted with one implantable cardioverter-defibrillator. *Heart Rhythm* 2007;4:439-42.
28. M Turakhia, M Prasad, J Olgin, et al. Rates and severity of perforation from implantable cardioverter-defibrillator leads: a 4-year study. *J Interv Card Electrophysiol* 2009;24:47-52.
29. C Kennergren, C Bjurman, R Wiklund, et al. A single-centre experience of over one thousand lead extractions. *Europace* 2009;11:612-17.
30. RG Hauser, WT Katsiyannis, CC Gronick, et al. Deaths and cardiovascular injuries due to device-assisted implantable cardioverter-defibrillator and pacemaker lead extraction. *Europace* 2010;12:395-401.
31. F Bracke, A Meijer, B Van Gelder. Extraction of pacemaker and implantable cardioverter defibrillator leads: patient and lead characteristics in relation to the requirement of extraction tools. *Pacing Clin Electrophysiol* 2002;25:1037-40.
32. P Bordachar, P Defaye, E Peyrouse, et al. Extraction of old pacemaker or cardioverter-defibrillator leads by laser sheath versus femoral approach. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010;3:319-23.
33. FA Bracke, A Meijer, LM Van Gelder. Lead extraction for device related infections: a single-centre experience. *Europace* 2004;6:243-47.
34. JB Kim, DM Spevack, PA Tunick, et al. The effect of transvenous pacemaker and implantable cardioverter defibrillator lead placement on tricuspid valve function: an observational study. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21:284-87.
35. M Novak, P Dvorak, P Kamaryt, et al. Autopsy and clinical context in deceased patients with implanted pacemakers and defibrillators: intracardiac findings near their leads and electrodes. *Europace* 2009;11:1510-16.
36. FM Farooqi, S Talsania, S Hamid, et al. Extraction of cardiac rhythm devices: indications, techniques and outcomes for the removal of pacemaker and defibrillator leads. *Int J Clin Pract* 2010;64:1140-47.
37. A Di Cori, MG Bongiorno, G Zucchelli, et al. Transvenous extraction performance of expanded polytetrafluoroethylene covered ICD leads in comparison to traditional ICD leads in humans. *Pacing Clin Electrophysiol* 2010;33:1376-81.
38. CJ Borleffs, L van Erven, RJ van Bommel, et al. Risk of failure of transvenous implantable cardioverter-defibrillator leads. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009;2:411-16.
39. TJ Cohen. The pacemaker and defibrillator lead survival and malfunction study: which core lead design elements influence lead failure? [abstract] *Heart Rhythm* 2012;9(Suppl):S14.
40. RG Hauser, DL Hayes. Increasing hazard of Sprint Fidelis implantable cardioverter-defibrillator lead failure. *Heart Rhythm* 2009;6:605-10.
41. R Rordorf, F Canevese, F Vicentini, et al. Delayed ICD lead cardiac perforation: comparison of small versus standard-diameter leads implanted in a single center. *Pacing Clin Electrophysiol* 2011;34:475-83.

# Ipertensione arteriosa: il ruolo dei calcio antagonisti alla luce delle nuove linee guida ESH/ESC 2013

## *Role of calcium antagonists according to the 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension*

**Renato Nami**

*Docente di Cardiologia, Scuola di Specializzazione di Malattie dell'Apparato Cardiovascolare, Università degli Studi di Siena*

**Parole chiavi:** Ipertensione arteriosa essenziale, calcio antagonisti, Linee guida ESH/ESC 2013

**Key words:** *Essential Arterial Hypertension, Calcium antagonists, 2013 ESH/ESC Guidelines*

### **ABSTRACT**

Le nuove Linee Guida (LG) Europee ESH/ESC 2013 sulla gestione del paziente iperteso, dall'analisi dei più recenti trials clinici e metanalisi disponibili, confermano il ruolo primario dei calcio antagonisti, sia in monoterapia che in terapia di combinazione, per il controllo efficace della pressione arteriosa (PA), per la prevenzione del danno d'organo cardiaco, cerebrale e vascolare sistemico e per il loro profilo metabolico positivo o neutro. Nella eterogenea classe dei calcio antagonisti, si distingue un calcio antagonista diidropiridinico dell'ultima generazione, la barnidipina, che ha documentato sia efficacia antipertensiva che attività protettiva vascolare, rivolta a contrastare sia la disfunzione endoteliale, sia la rigidità della parete arteriosa. Inoltre, la barnidipina presenta un profilo metabolico favorevole o neutro e per il rilascio graduale del

principio attivo, sembra assicurare, rispetto ai calcio antagonisti della prima generazione, una minore insorgenza di reazioni vasomotorie come tachicardia, *flushing* e cefalea, dovute alla vasodilatazione periferica ed all'attivazione simpatica riflessa. Infine, nell'ambito delle associazioni terapeutiche possibili, le nuove LG ESH/ESC 2013, in base ai risultati ottenuti in recenti trials (ASCOT, ACCOMPLISH), anche se non esplicitamente, fanno intravedere come l'associazione ACE inibitore + calcio antagonista sia da preferire, rispetto ad altre associazioni, nella prevenzione del danno cardiovascolare (CV) e quindi indicata, soprattutto, come criterio di prima scelta, nei pazienti con ipertensione arteriosa di grado elevato o quelli a maggior rischio CV aggiunto.

### **SUMMARY**

*The new 2013 ESH/ESC European Guidelines for the management of arterial hypertension, according to the most recent clinical trials and meta-analyses available, confirm the primary role of calcium channel blockers, both in monotherapy and in combination, for the effective control of*

*the blood pressure (BP), the prevention of cardiac, cerebral and vascular organ damage and their positive or neutral metabolic profile. In the heterogeneous class of calcium channel blockers, barnidipine, a dihydropyridine calcium antagonist of the last generation, has documented both antihypertensive efficacy and protective vascular activity, aimed at countering both endothelial dysfunction and the arterial stiffness. In addition, barnidipine has neutral or positive metabolic profile and because of the gradual release of the active principle, it seems to provide, when compared to the first calcium channel blockers generation, a lower onset of vasomotor reactions such as tachycardia, flushing, and headache due to peripheral vasodilation and to reflex sympathetic activation. Finally, in the context of possible therapeutic combination, the new 2013 ESH/ESC Guidelines, according to the results obtained in recent trials (ASCOT, ACCOMPLISH), although not explicitly, indicate that the combination ACE inhibitor + calcium antagonist may be preferred over other combination therapy, for the cardiovascular (CV) damage prevention and this combination therapy may be particularly suitable, as a first choice criterion, especially, in patients with elevated BP or with very high CV risk added.*

## **STRATEGIE TERAPEUTICHE: SCELTA DEL TRATTAMENTO ANTIIPERTENSIVO**

Come nelle versioni del 2003 e del 2007, anche le ultime Linee Guida (LG) Europee ESH/ESC del 2013 sulla gestione dell'ipertensione arteriosa essenziale (IAE)<sup>(1)</sup>, ribadiscono che i benefici maggiori del trattamento antiipertensivo sono dovuti alla riduzione della PA *per sé*, ed in larga misura questi benefici risultano indipendenti dai vari farmaci impiegati. Queste indicazioni derivano dalla recensione delle più ampie meta-analisi attualmente disponibili, le quali non hanno mostrato differenze clinicamente rilevanti tra le varie classi di farmaci antiipertensivi impiegati. Pertanto le attuali LG ESH/ESC del 2013 confermano che i diuretici tiazidici (HCTZ), i beta-bloccanti, i calcio antagonisti, gli ACE inibitori, i sartani, sono tutti parimenti indicati, come

farmaci di prima scelta, per l'inizio ed il mantenimento della trattamento antiipertensivo, sia quando utilizzati in monoterapia sia in associazione.

Comunque, le nuove LG, piuttosto che proporre una classificazione in ordine di scelta, hanno ritenuto opportuno indicare i farmaci da preferire, sulla base del concetto che differenti classi, e talvolta differenti molecole della stessa classe, possono avere proprietà terapeutiche diverse. In questo concetto di eterogeneità, rientra anche la classe dei calcio antagonisti, i quali, pur svolgendo un meccanismo d'azione identico, quello del blocco dei canali lenti di calcio, possono risultare molto diversi tra loro per caratteristiche chimico-fisiche, proprietà farmacologiche ed indicazioni terapeutiche. Infatti, i calcio antagonisti non diidropiridinici (es.: verapamil) e quelli appartenenti al gruppo chimico delle benzotiazepine (es.: diltiazem) hanno un'attività vasodilatante, a livello del circolo coronarico, più spiccata, rispetto al circolo vascolare sistemico, mentre a livello cardiaco, esercitano un effetto cronotropo ed inotropo negativo, per cui trovano indicazioni elettive nel trattamento dell'angina pectoris e delle aritmie ipercinetiche. Al contrario, i calcio antagonisti diidropiridinici, esercitando un'azione prevalente sul circolo vascolare periferico, trovano indicazione primaria nella terapia dell'IAE, mentre a livello cardiaco gli effetti negativi sull'inotropismo e sul cronotropismo, sono controbilanciati dall'attività simpatica secondaria alla vasodilatazione sistemica, con possibile comparsa di tachicardia riflessa e reazioni vasomotorie come *flushing*, senso di calore al viso e cefalea. È comprovato che l'intensità di queste reazioni vasomotorie è legata alla rapidità di azione di questi farmaci. Pertanto, negli ultimi anni un obiettivo della industria farmaceutica è stato quello di sintetizzare nuovi calcio antagonisti a lunga durata d'azione, a rilascio prolungato o con marcata lipofilia o ridotta biodisponibilità, in modo da attenuare la brusca vasodilatazione e le reazioni vasomotorie sopra descritte. In questo senso, la barnidipina, rappresenta un prodotto di sintesi di ultima generazione, che risponde a molti di questi requisiti. Infatti, la barnidipina, per la

prolungata emivita sierica, ha una durata di azione prolungata e graduale che ne assicura una ottima tollerabilità e per la composizione isomerica dell'unico enantiomero attivo, risulta particolarmente efficace per l'alta affinità recettoriale sul distretto arteriolare <sup>(2)</sup> (Figura 1).

### FARMACI ANTIIPERTENSIVI DA PREFERIRE IN PRESENZA DI SPECIFICHE CONDIZIONI

Dalle indicazioni riportate in tabella 1 <sup>(1)</sup>, i calcio antagonisti, indipendentemente dal sesso e dall'età dei pazienti trattati, risultano farmaci di prima scelta in molteplici specifiche condizioni, come l'ipertrofia ventricolare sinistra (IVS) e l'arteriosclerosi nello stadio precli-

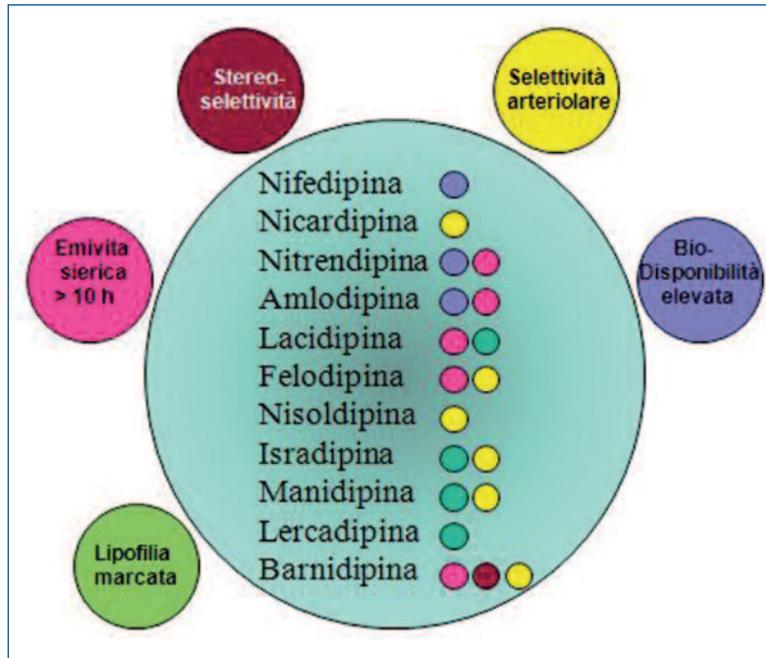


Figura 1 – Caratteristiche farmacocinetiche, selettività stereoisomerica ed arteriolare dei vari calcio antagonisti diidropiridinici a confronto.

nico asintomatico, in quanto questi farmaci contrastano la rigidità parietale dei grossi vasi arteriosi (*stiffness*) o il *remodelling* delle piccole arterie o ritardano la progressione degli ispessimenti mio-intimali (IMT) carotidi. I calcio antagonisti in prevenzione secondaria, sono indicati nella terapia delle manifestazioni cliniche correlate all'arteriosclerosi (ATS), come l'ictus, l'angina pectoris, la disfunzione erettile, l'arteriopatia periferica e l'ipertensione sistolica isolata dell'anziano. In particolare, i calcio antagonisti sembrano più efficaci di qualunque altro farmaco antiipertensivo nella prevenzione primaria dello *stroke* <sup>(3)</sup> e questo potrebbe essere dovuto o ad un effetto protettivo specifico sul circolo cerebrale o ad un migliore o più uniforme controllo della PA con questa classe di farmaci <sup>(4)</sup>. Inoltre, secondo le ultime LG, si è definitivamente sgombrato ogni dubbio sul fatto che i calcio antagonisti diidropiridinici possano causare un eccesso di eventi coronarici, con l'assoluzione piena di questa classe di farmaci. Invece, l'utilizzo dei calcio antagonisti nella prevenzione dello scompenso cardiaco è ancora dibattuto. Infatti, se da un lato, le più ampie meta analisi disponibili documentano che i calcio antagonisti riducono comunque l'insufficienza car-

CONDIZIONE	FARMACO
<b>Danno d'organo asintomatico</b>	
IVS	ACE-I, CA-Ant, ARB
ATS asintomatica	CA-Ant, ACE-I
Microalbuminuria	ACE-I, ARB
Disfunzione renale	ACE-I, ARB
<b>Eventi Clinici CV</b>	
Progresso Ictus	Diuretici, CA-Ant, ACE-I, ARB, BB
Progresso IMA	BB, ACE-I, ARB
Angina pectoris	BB, CA-Ant
Insufficienza cardiaca	Diuretici, BB, ACE-I, ARB, AA
Aneurisma aortico	BB
FA (prevenzione)	Considera ARB, ACE-I, BB o AA
FA (controllo FC)	BB, CA-Ant non diidropiridinici
ESRD/proteinuria	ACE-I, ARB
Arteriopatia periferica	ACE-I, CA-Ant
<b>Altro</b>	
ISI (dell'anziano)	Diuretici, CA-Ant
Sindrome metabolica	ACE-I, ARB, CA-Ant
Diabete Mellito	ACE-I, ARB
Gravidanza	Alfa-Metildopa, BB, CA-Ant
Pazienti di etnia nera	Diuretici, CA-Ant

IVS = Ipertrofia Ventricolare Sinistra; IMA = Infarto acuto miocardico; ARB = Sartani; BB = Beta -Bloccanti; AA = Anti-Aldosteronici; FA = Fibrillazione Atriale; ESRD: End Stage Renal Disease; ISI: Ipertensione Sistolica Isolata

Tabella 1 – Indicazioni alla scelta dei farmaci antiipertensivi da preferire in specifiche condizioni

diaca di nuova insorgenza di circa il 20%, rispetto al placebo, dall'altro, questi farmaci risultano inferiori, anche se di poco, ai diuretici, beta bloccanti ed ACE inibitori (19% vs 24%) nella prevenzione primaria dell'insufficienza cardiaca<sup>(5)</sup>. Per il loro profilo metabolico favorevole od al massimo neutro, i calcio antagonisti trovano indicazione nel trattamento di pazienti ipertesi con sindrome metabolica o nei casi di intolleranza glucidica o diabete mellito clinicamente manifesto.<sup>(1,4)</sup> Inoltre, in caso di ipertensione arteriosa in gravidanza, i farmaci raccomandati sono unicamente il calcio antagonista nifedipina, l'alfa-metildopa ed il labetalolo, in quanto solo questi farmaci, per le esperienze cliniche ormai consolidate nel corso di decenni, sono da ritenersi sicuri in gravidanza<sup>(1)</sup>. Al contrario, i farmaci da evitare sono tutti gli inibitori o antagonisti del RAS che possono indurre gravi malformazioni fetali, come l'ipogenesia renale, i beta bloccanti che, quando assunti nei primi mesi di gravidanza, possono provocare un ritardo della crescita fetale ed i diuretici che possono causare ipovolemia e stato di disidratazione del feto<sup>(1)</sup>. Infine, i pazienti ipertesi non solo di etnia nera, ma anche quelli di origine asiatica, presentano, come caratteristiche antropologiche, un'ipertensione arteriosa volume-dipendente, caratterizzata da una bassa secrezione renina ed un'alta sensibilità al sodio, per cui il trattamento con farmaci natriuretici, come i diuretici ed i calcio antagonisti, risulta particolarmente indicato, laddove l'impiego di inibitori o antagonisti del RAS o di beta bloccanti risulta sicuramente meno efficace<sup>(1,4)</sup>.

### **MONOTERAPIA VS TERAPIA DI COMBINAZIONE: PRO E CONTRO DEI DUE APPROCCI**

Già le LG ESH/ESC del 2007<sup>(6)</sup> avevano ribadito e le nuove LG ESH/ESC del 2013<sup>(1)</sup> confermano che, indipendentemente dal farmaco impiegato, la monoterapia è in grado di ridurre efficacemente la PA solo in un numero limitato di pazienti e che nella maggior parte dei pazienti ipertesi è necessaria la combinazione di almeno due farmaci per raggiungere il target pressorio.

Uno svantaggio della monoterapia è che, quando un singolo farmaco si dimostra del tutto o parzialmente inefficace, cercare una monoterapia alternativa, che si dimostri più efficace o meglio tollerata, può costituire un processo lento dell'*iter* terapeutico e questo può ridurre l'aderenza del paziente alla terapia. Inoltre un'ampia metanalisi ha dimostrato che l'associazione di due farmaci di qualunque classe induce una riduzione della PA maggiore di quella ottenuta con l'incremento posologico di un singolo farmaco<sup>(7)</sup>. I vantaggi di iniziare il trattamento con l'associazione di due farmaci sono rappresentati da una risposta più pronta in un numero maggiore di pazienti ipertesi, da una maggiore probabilità di raggiungere il target pressorio nei pazienti con i valori di PA più elevati o quelli a maggior rischio CV e da una minore probabilità di sospensione del trattamento a causa delle variazioni del piano terapeutico. Naturalmente, uno svantaggio rappresentato dalla terapia in associazione, è che uno dei due farmaci impiegati potrebbe essere non efficace.

Inoltre, le LG ESH/ESC 2013, alle luce dei risultati dei trials clinici più significativi emersi negli ultimi anni, riassumono le indicazioni e limiti delle varie combinazioni di classi di farmaci antiipertensivi possibili, nel trattamento del paziente iperteso<sup>(1)</sup> (Figura 2). In particolare, dallo schema esagonale è possibile rilevare che calcio antagonisti, diuretici tiazidici ed ACE inibitori o sartani sono ampiamente associabili tra loro in doppia o triplice combinazione. La combinazione beta-bloccanti e diuretici è ritenuta utile pur con qualche limitazione (da evitare nei pazienti diabetici l'uso di beta bloccanti non cardioselettivi o di tiazidici ad alte dosi). Altre associazioni, per esempio, tra beta bloccanti e calcio antagonisti diidropiridinici sono possibili, ma meno supportate dalle evidenze scientifiche, mentre la combinazione beta bloccanti e calcio antagonisti non diidropiridinici, pur indicate per il controllo della frequenza cardiaca nei pazienti con fibrillazione atriale cronica permanente, richiede in altri casi particolare cautela per il pericolo di bradicardia eccessiva, ritardi della conduzione atrio-ventricolare o peggioramento della funzione sistolica VS.

Non raccomandata, invece, la combinazione tra ACE-inibitori e antagonisti del RAS (sartani o aliskiren), in quanto studi clinici recenti hanno documentato un eccesso di mortalità CV, di alterazioni metaboliche negative, di eventi cardiaci e cerebrovascolari fatali o non fatali o di peggioramento della funzione renale nei pazienti in cui sono state testate queste associazioni <sup>(8,9)</sup>

### RAZIONALE DELL'ASSOCIAZIONE ACE INIBITORI/SARTANI E CALCIO ANTAGONISTI

Un ulteriore vantaggio della terapia in combinazione è che vi possono essere delle sinergie farmacologiche e fisiologiche tra differenti classi di farmaci, che possono giustificare non solo una maggiore riduzione della PA, ma che possono provocare anche una minore incidenza di effetti collaterali, rispetto a quanto rilevato con l'impiego di un singolo farmaco. Un esempio di questa sinergia ci viene offerto dalla associazione degli ACE-inibitori o sartani con i calcio antagonisti.

Nella Tabella 2, è riassunto il profilo comparativo di ACE inibitori/sartani e calcioantagonisti, con riferimento agli effetti sinergici emodinamici, protettivi sul danno d'organo cardiaco e renale, metabolici, vascolari e pleiotropici di queste classi di farmaci, secondo cui è ampiamente giustificato il razionale di impiego in associazione, nel trattamento dei pazienti ipertesi.

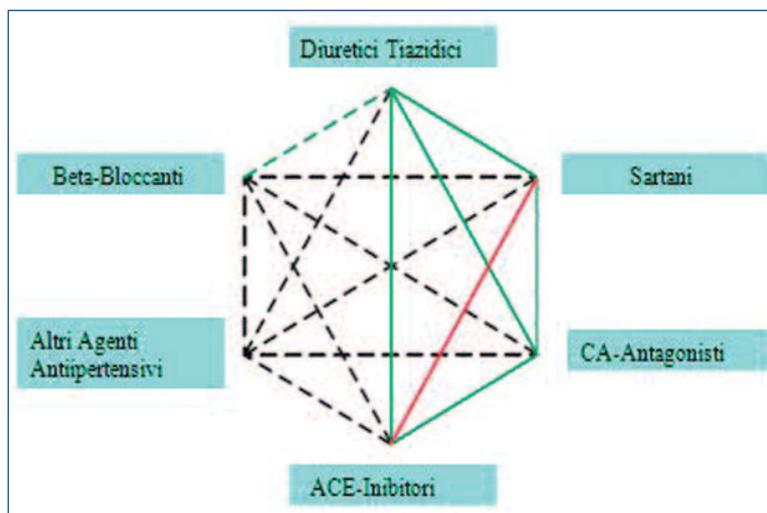


Figura 2 – Possibili combinazioni di classi di farmaci antiipertensivi. Linea verde continua: combinazioni da preferire; Linea verde tratteggiata: combinazione utile (ma con qualche limitazione); Linea nera tratteggiata: combinazioni possibili (ma meno documentate); Linea rossa: combinazione non raccomandata.

In particolare, l'efficacia antiipertensiva delle due molecole appare sinergica in quanto rivolta alla vasodilatazione arteriolare, da un lato per una ridotta disponibilità di angiotensina II (A II) da parte degli ACE inibitori o per un blocco recettoriale del recettore AT1 della A II, da parte dei sartani e dall'altro, attraverso un blocco dei canali lenti di calcio da parte dei calcio antagonisti, che comporta una inibizione dell'ingresso di calcio all'interno delle cellule muscolari lisce vasali. Pertanto, la combinazione ACE inibitore/sartano + cal-

Caratteristica	ACEI/ARB	CCB
Effetto antiipertensivo	+++	+++
Effetto cardioprotettivo	+++	+++
Effetto nefroprotettivo	+++	++
Effetto protettivo metabolico	+++	++
Effetto vascolare	+++ (*)	+++
Effetto sull'endotelio	++ (*)	++
Effetti pleiotropici	++	++

Tabella 2 – Profilo comparativo degli Ace inibitori (ACEI)/ sartani (ARB) e calcio antagonisti (CCB) sugli effetti emodinamici, cardio- e nefroprotettivi, metabolici, vascolari e pleiotropici nel trattamento del paziente iperteso. (\*) Effetto disomogeneo tra molecole.

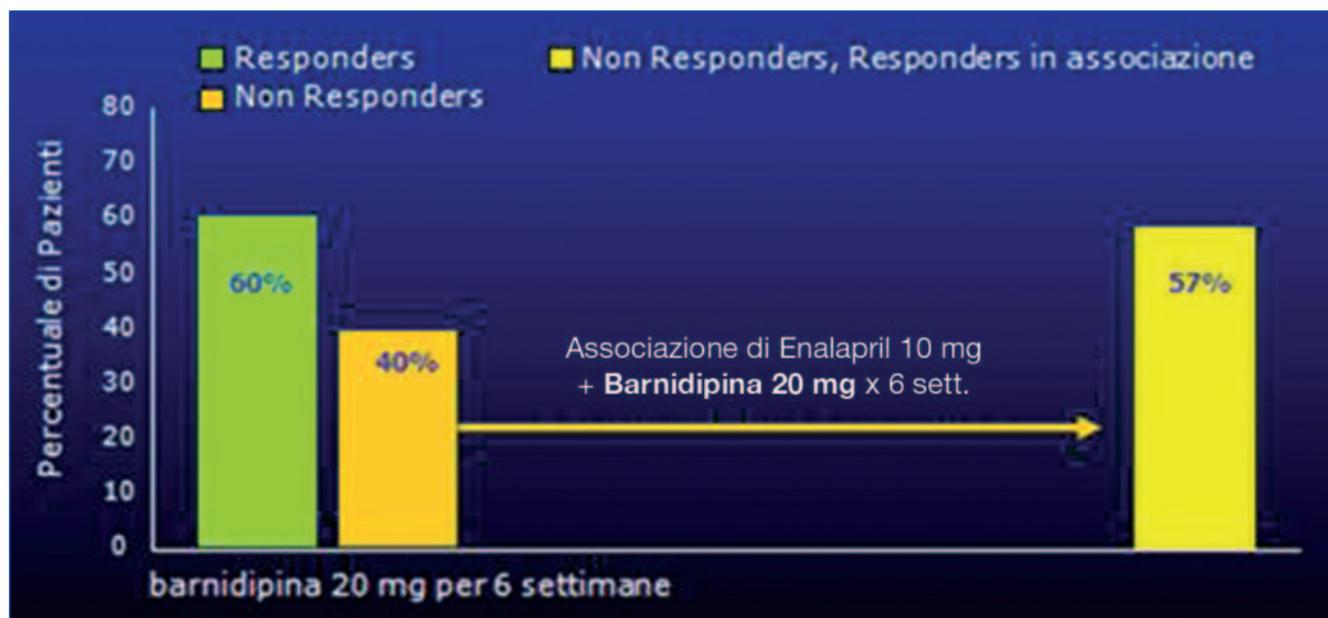


Figura 3 – Percentuale di pazienti ipertesi responder alla monoterapia con barnidipina 20 mg per os al di ed alla terapia combinata barnidipina 20 mg + Enalapril 10 mg per os al di, per 6 settimane.

cio antagonista assicura un effetto sinergico sulla vasodilatazione arteriolare e quindi una azione ipotensiva maggiore di quanto atteso con l'impiego dei singoli farmaci, anche quando somministrati a doppio dosaggio, in monoterapia. Un esempio della attività antiipertensiva sinergica ottenuta con l'associazione ACE inibitore + calcio antagonista ci viene offerto dai risultati di uno studio clinico multicentrico randomizzato in doppio cieco (10), in cui la barnidipina, al dosaggio di 20 mg, somministrato per os per la durata di 6 settimane, in associazione ad un ACE inibitore, l'enalapril, al dosaggio di 10 mg, ha aumentato la percentuale di pazienti reponder, rispetto alla monoterapia (da 60% al 88%) (Figura 3). Inoltre, esiste un'ampia raccolta di evidenze a favore del fatto che, combinando un antagonista recettoriale dell'angiotensina II con un calcio-antagonista, si ottiene un'efficace riduzione della PA, un profilo di tollerabilità anche migliore rispetto a quello osservato con l'impiego di un ACE-inibitore (tosse ed angioedema sono stati osservati molto meno frequentemente) e una efficace protezione contro il danno d'organo subclinico (1,4).

Una conferma della attività antiipertensiva sinergica, ottenuta con la combinazione sartano + calcio antagonista proviene da uno studio clinico multicentrico, ran-

domizzato, aperto, a gruppi paralleli condotto per 12 settimane in un gruppo di pazienti ipertesi, che non risultavano ben controllati in monoterapia con losartan somministrato per os alla dose di 50 mg al di.

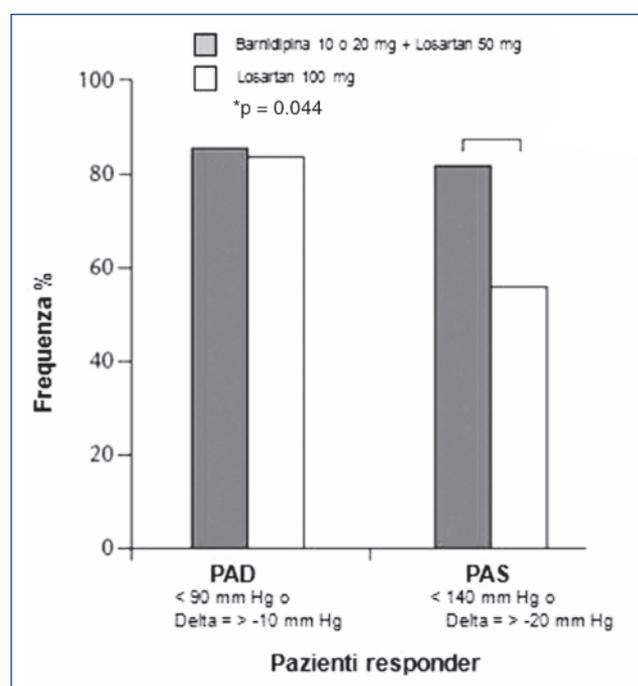


Figura 4 – Percentuale di pazienti responder per la PA diastolica (PAD) e per la PA sistolica (PAS) dopo 12 settimane di trattamento con barnidipina 10 o 20 mg + losartan 50 mg (n=28) o losartan 100 mg in monoterapia (n=25) in pazienti con ipertensione arteriosa essenziale. P = 0,044 (da Parati et al., modificato)(11).

L'aggiunta di barnidipina 10 o 20 mg ha determinato un numero di responder significativamente maggiore, rispetto alla monoterapia con losartan, somministrato alla dose di 100 mg al dì (82,0% vs 56,0%) (Figura 4)<sup>(11)</sup>. L'effetto cardioprotettivo degli inibitori o antagonisti del RAS viene potenziato dai calcio antagonisti diidropiridinici, nel contrastare o ridurre l'insorgenza dell'IVS, della placca arteriosclerotica e degli spasmi coronarici e dai calcioantagonisti non diidropiridinici nella terapia dell'angina pectoris e nel controllo delle tachiaritmie sopraventricolari (Tabella 2).

L'azione nefroprotettiva degli ACE inibitori e sartani, rappresentato principalmente dal loro effetto antisclerotico sul glomerulo renale ed antiproteinurico, può essere potenziato dal documentato effetto diuretico e natriuretico dei calcio antagonisti, particolarmente utile in alcuni pazienti con ipertensione volume-dipendente o con insufficienza renale cronica (Tabella 2). Inoltre, per alcuni calcio antagonisti diidropiridinici come la manidipina, è stato dimostrato, nei pazienti con diabete mellito II, un effetto emodinamico rivolto a ridurre l'aumento della pressione intraglomerulare, della pressione di filtrazione e del traffico proteico, attraverso una vasodilatazione sull'arteriola efferente del glomerulo renale, con un meccanismo d'azione analogo a quello svolto dagli ACE-inibitori<sup>(12)</sup>.

L'effetto metabolico protettivo degli ACE inibitori/sartani rivolti principalmente a ridurre l'insorgenza di diabete mellito insulino indipendente è potenziato dall'azione metabolica favorevole dei calcio antagonisti, che migliorando la vasodilatazione periferica, da un lato, migliorano la perfusione tissutale quindi consentono un migliore utilizzo di glucosio e nutrienti a livello muscolare, dall'altro, favorendo l'attività della betalipoproteinlipasi a livello del microcircolo, favoriscono la metabolizzazione periferica dei lipidi circolanti (Tabella 2).

L'effetto vascolare degli ACE inibitori/sartani, per altro non omogeneo tra le varie molecole, è potenziato dai calcio antagonisti che hanno dimostrato la proprietà di ridurre la pressione pulsatoria, di contrastare la rigidità della parete vasale, la progressione degli ispessimenti

mio-intimali, sia attraverso un miglioramento della funzione endoteliale, sia con effetti pleiotropici, indipendenti dagli effetti emodinamici, rivolti a ritardare l'insorgenza e lo sviluppo del processo arteriosclerotico (Tabella 2). A questo proposito, un miglioramento della funzione endoteliale, documentato da un significativo aumento della vasodilatazione flusso-mediata dell'avambraccio, è stato dimostrato in un gruppo di pazienti ipertesi dopo 12 settimane di trattamento con barnidipina, ma non in quelli trattati con HCTZ, pur a parità di riduzione dei valori pressori<sup>(13)</sup>.

Inoltre, la capacità di modificare lo *stiffness* arterioso da parte della barnidipina, ha trovato conferma in uno studio clinico aperto, condotto su pazienti di media età con nuova diagnosi di IAE, in cui il trattamento con questo calcio antagonista per 6 mesi, ha ridotto la PA sistolica e diastolica, riducendo l'onda pulsatoria totale, sia nella componente ventricolare (gittata sistolica), sia in quella vascolare (onda riflessa), senza modificare la funzione sistolica VS.<sup>(14)</sup>

Per quanto concerne l'insorgenza di alcuni effetti collaterali tipici, come l'edema malleolare, un tipico evento indesiderato proprio dei calcio antagonisti, è stato osservato che l'associazione di un calcio antagonista con un ACE inibitore porta, in genere ad una riduzione della congestione venosa con miglioramento del microcircolo (Figura 5). Infatti, l'edema malleolare è probabilmente da attribuire alla vasodilatazione indotta dai calcio antagonisti prevalentemente a livello arteriolare, con apertura degli sfinteri precapillari ed aumento del gradiente pressorio fra i capillari arteriosi e venosi, con la conseguenza di uno stravasamento ed accumulo di liquidi interstiziali. Questo effetto può essere contrastato o ridotto con la somministrazione di un ACE-inibitore che, grazie alla sua capacità di indurre vasodilatazione sia a livello venulare che arteriolare, riduce il gradiente pressorio indotto dal calcio-antagonista a livello capillare e, di conseguenza, la fuoriuscita di liquidi interstiziali con comparsa di edema.<sup>(15)</sup>

In base a tutte queste considerazioni, le nuove LG ESH/ESC 2013 si chiedono se l'associazione ACE inibi-

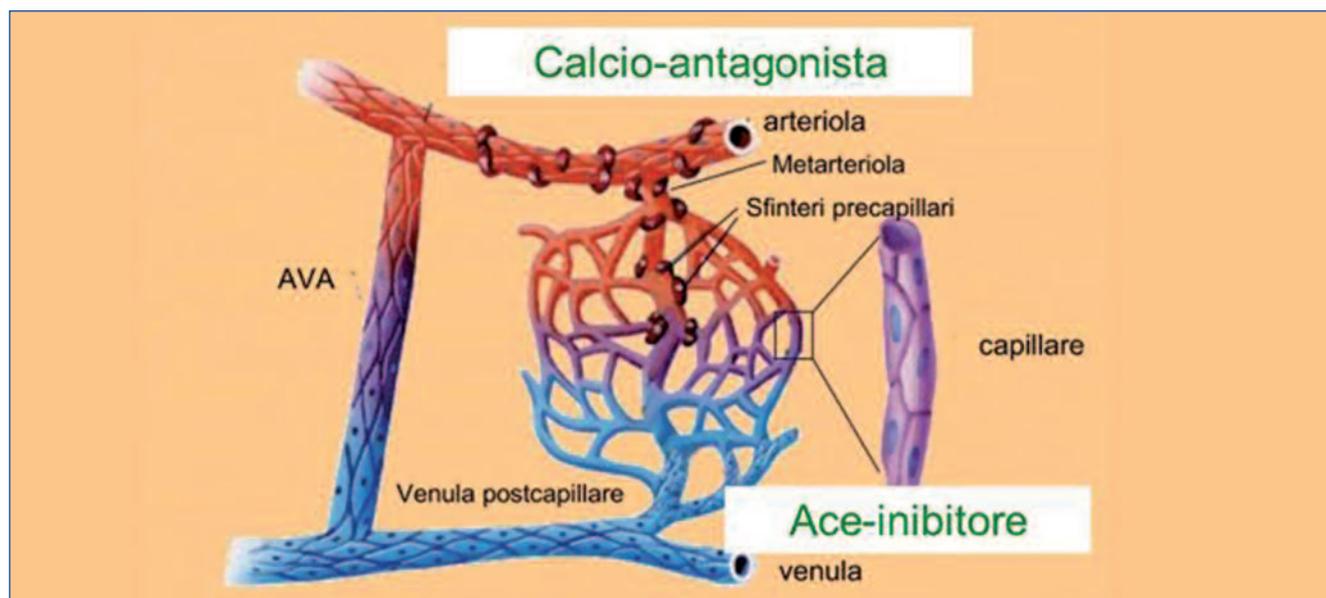


Figura 5 – Meccanismi d'azione vasodilatante distinti del calcio antagonista e dell'ACE inibitore sul microcircolo.

tore/sartano + calcio antagonista, oltre ad offrire una maggiore attività antiipertensiva ed una minore incidenza di effetti collaterali nel trattamento del paziente iperteso, rispetto ai singoli farmaci impiegati in monoterapia, sia in grado di garantire anche una prevenzione degli eventi CV maggiore rispetto ad altre associazioni di farmaci antiipertensivi <sup>(1)</sup>. A questo proposito, alcuni trials recenti sembrano dare una conferma a questo quesito. Infatti, la combinazione amlodipina-perindopril che è stata ampiamente utilizzata nello studio ASCOT (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial*) <sup>(16)</sup>, è risultata essere più efficace nel ridurre la PA e gli eventi cardiovascolari della combinazione di un beta-bloccante con un diuretico tiazidico. Nel trial ACCOMPLISH (*Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension*) <sup>(17)</sup>, più di 11.000 pazienti ipertesi con un rischio CV relativamente elevato, sono stati randomizzati al trattamento ACE-inibitore, il benazepril, associato o al calcio-antagonista amlodipina o all'idroclorotiazide. In un periodo di follow-up di 3 anni, entrambe le associazioni hanno ridotto in modo parimente efficace la PA, con una percentuale di pazienti ipertesi *responder* simile nei due gruppi. Però, nel gruppo che ha ricevuto la combinazione benazepril-amlodipina, l'incidenza

dell'*end-point* primario (un *end-point* composto di diversi eventi cardiovascolari, quali mortalità e morbilità CV, rivascolarizzazione coronarica primaria, morte CV, infarto miocardico e *stroke* non fatali) è stato del 20% minore rispetto al gruppo che ha ricevuto la combinazione benazepril-idroclorotiazide. Ciò fornisce un'evidenza clinica, basata sugli eventi CV, in favore della somministrazione contemporanea di un ACE-inibitore con un calcio-antagonista, fino ad oggi non disponibile. Comunque, le nuove LG ESH/ESC 2013 puntualizzano che sarebbe prematuro concludere, sulle basi di questo studio, che la combinazione di un ACE-inibitore con un calcio-antagonista sia sempre ed invariabilmente superiore alla combinazione di un ACE-inibitore con un diuretico. Infine, dato che non meno del 15-20% dei pazienti richiede più di due farmaci antiipertensivi per ottenere un'efficace riduzione della PA, le nuove LG ESH/ESC 2013 concludono asserendo che la triplice associazione di un farmaco inibitore o antagonista del RAS con un calcio-antagonista e un diuretico tiazidico potrebbe costituire la combinazione più razionale, sebbene altri farmaci, come i beta-bloccanti o gli alfa-bloccanti, possano essere inclusi in un approccio multiplo, in base alle varie circostanze cliniche ed alle caratteristiche individuali dei pazienti ipertesi da trattare.

**BIBLIOGRAFIA**

- 1 Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension *European Heart Journal* (2013) 34, 2159–219.
- 2 Hart W, Holwerda NJ, on behalf of the Dutch Barnidipine Multicenter Study. Barnidipine, a Novel Calcium Antagonist for Once-Daily Treatment of Hypertension: A Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Ranging Study Group. *Cardiovasc Drugs and Ther* (1997);11:637–43.
- 3 Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Arch Intern Med* (2005);165:1410–19.
- 4 Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* (2009);27:2121–58.
- 5 Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* (2009);338:b1665
- 6 Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* (2007);25:1105–1187.
- 7 Wald DS, Law M, Morris JK, et al. Combination therapy vs. monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med* (2009);122:290–300.
- 8 Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* (2008);372:547–53.
- 9 Parving HH, Brenner BM, McMurray JJV, et al. Cardiorenal endpoints in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med* (2012);367:2204–2213.
- 10 Ruilope LM, Coca A. The role of combination therapy in the treatment of hypertension. *Blood Press Suppl* (1998);1:22–26
- 11 Parati GF, Giglio A, Lonati L, et al. Effectiveness of Barnidipine 10 or 20 mg Plus Losartan 50-mg Combination Versus Losartan 100-mg Monotherapy in Patients With Essential Hypertension Not Controlled by Losartan 50-mg Monotherapy: A 12-Week, Multicenter, Randomized, Open-Label, Parallel-Group Study. *Clin Ther* (2010);32, 1270–84.
- 12 McKeage K, Scott LJ. Manidipine: a review of its use in the management of hypertension. *Drugs* (2004); 64(17):1923–40.
- 13 Muiesan ML, Salvetti M, Belotti E et al. Effects of barnidipine in comparison with hydrochlorothiazide on endothelial function, as assessed by flow mediated vasodilatation in hypertensive patients. *Blood Press* (2011); 4:244–51.
- 14 Palombo C, Malshi E, Morizzo C. Arterial Wave Reflection During Antihypertensive Therapy With Barnidipine: A 6-Month, Open-Label Study Using an Integrated Cardiovascular Ultrasound Approach in Patients With Newly Diagnosed Hypertension. *Clin Ther* (2009);31(12) 2873–85.
- 15 Barrios V, Escobar C, Echarri R. Fixed combinations in the management of hypertension: perspectives on lercapine-enalapril. *Vasc Health Risk Manag* (2008);4(4):847–53.
- 16 Dalhoff B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required vs. atenolol adding bendroflumethiazide as required in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA) a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* (2005); 366:895–906.
- 17 Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* (2008);359:2417–28

# Ipertensione arteriosa in gravidanza

## Arterial hypertension during pregnancy

Anna Battimelli\*, Michele Ciccarelli\*, Rosa Finelli\* e Pasquale Predotti\*\*

\* Dipartimento di Medicina - Università degli studi di Salerno - Scuola Medica Salernitana, \*\* Centro Ipertensione Arteriosa - Dipartimento Cuore - A.O. Universitaria di Salerno

Indirizzo per corrispondenza: dott. Pasquale Predotti, A.O. Universitaria di Salerno "San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona" Dipartimento Cuore - Centro Ipertensione Arteriosa

**Parole chiavi:** ipertensione, ipertensione in gravidanza, ipertensione gestazionale, preeclampsia, HELLP  
**Key words:** hypertension, hypertension in pregnancy, gestational hypertension, preeclampsia, HELLP

### RIASSUNTO

L'Ipertensione Arteriosa in gravidanza è una delle principali cause di morbilità e mortalità materne, fetali e neonatali. L'ipertensione arteriosa in gravidanza comprende diversi quadri clinici: l'ipertensione pre-esistente (cronica), l'ipertensione arteriosa cronica con preeclampsia, l'ipertensione gestazionale e l'ipertensione prenatale non classificabile. L'ipertensione gestazionale si riscontra in circa 4% di tutte le gravidanze e nel 15% delle gravidanze gemellari. Si è calcolato che la probabilità che l'ipertensione gestazionale evolva verso la preeclampsia sia globalmente del 15-25%. L'ipertensione gestazionale può essere suddivisa in lieve, moderata e severa. Vanno trattate con intervento farmacologico tutte le gestanti nelle quali si riscontrano valori pressori particolarmente elevati (160/90 mm Hg). Un ricovero di 24/48 ore è indicato quando si sospetta una preeclampsia; l'ospedalizzazione con strettissimi controlli clinici-biochimici e strumentali sarà necessaria in presenza di valori sistolici >170 mmHg e/o diastolici >110 mmHg.

### SUMMARY

*Hypertension in pregnancy is one of the leading causes of maternal, fetal and neonatal morbidity and mortality. Hypertension in pregnancy includes different clinical aspects: pre-existing hypertension (chronic), preeclampsia in addition to pre-existing chronic hypertension, gestational hypertension and not classified prenatal hypertension. Gestational hypertension occurs in about 4% of all pregnancies and in 15% of twin pregnancies. It has been calculated that the evolution of gestational hypertension to preeclampsia occurs in 15-25% of cases. Gestational hypertension can be classified into mild, moderate and severe. Should be treated with pharmacological intervention in all pregnant that present high blood pressure values (160/90 mmHg). Hospitalization of 24/48 hours is indicated when preeclampsia is suspected; hospitalization with tight clinical-biochemical and instrumental controls will be necessary in the presence of systolic blood pressure > 170 mmHg and / or diastolic > 110 mmHg.*

### INTRODUZIONE

L'Ipertensione Arteriosa in gravidanza è una delle principali cause di morbilità e mortalità materne, fetali e neonatali, presentandosi in circa il 10% delle gravidanze in tutto il mondo <sup>(1)</sup>. Le gestanti ipertese presentano un

rischio maggiore di sviluppare complicanze come l'abruptio placentae, accidenti cerebrovascolari, insufficienza d'organo e coagulazione intravasale disseminata (CID) <sup>(2)</sup>. I maggiori rischi per il feto, invece, comprendono il ritardo di crescita intrauterina, l'immatùrità e la morta intrauterina improvvisa <sup>(3)</sup>. L'ipertensione gestazionale si riscontra in circa 4% di tutte le gravidanze e nel 15% delle gravidanze gemellari. Si è calcolato che la probabilità che l'ipertensione gestazionale evolva verso la preeclampsia sia globalmente del 15-25% e che ciò accada con ancora maggiore frequenza (45-50%) se l'ipertensione compare entro la 34 settimana di gestazione <sup>(4)</sup>. Fisiologicamente la gestante è soggetta ad oscillazioni della pressione arteriosa nel corso dei vari trimestri di gravidanza, indipendentemente dai valori pressori riscontrati prima del concepimento. Mentre nel primo trimestre non si registrano variazioni, nel secondo trimestre è possibile osservare un incremento medio di circa 15 mmHg dei valori pressori che poi si riducono fino ai valori basali nell'ultimo trimestre <sup>(5)</sup>.

La definizione di ipertensione arteriosa in gravidanza non è uniforme, alcuni autori considerano l'incremento pressorio eccessivo del secondo trimestre rispetto ai valori basali del primo trimestre, mentre altri preferiscono attenersi a valori pressori assoluti; infatti la Società Europea dell'Ipertensione ha proposto come cut-off un valore pressorio maggiore di 140/90 mmHg, al di sopra del quale si considera la gestante ipertesa. È importante che il valore pressorio elevato venga riscontrato in almeno due occasioni differenti <sup>(6-7-8)</sup>.

### **PATOGENESI DELL'INCREMENTO DELLA PRESSIONE ARTERIOSA IN GRAVIDANZA**

Durante la gravidanza le modifiche fisiologiche del sistema cardiovascolare sono caratterizzate da una riduzione delle resistenze periferiche e della pressione arteriosa (specie nel secondo trimestre), da un aumento della volemia, della portata cardiaca, del flusso ematico renale e della velocità di filtrazione glomerulare. La diminuita perfusione utero-placentare è considerata il fat-

tore predisponente più probabile per l'insorgenza di ipertensione gestazionale; più recentemente, diversi autori <sup>(9)</sup>, hanno ipotizzato il ruolo primario delle prostaglandine nell'insorgenza dell'ipoperfusione utero-placentare. Altri autori <sup>(10)</sup> identificano questo ruolo causale nell'alterato equilibrio del sistema renina-angiotensina-aldosterone dovuto a meccanismi centrali e/o periferici. L'inibizione della produzione della prostaciclina è indotta dalle maggiori concentrazioni di progesterone che si riscontrano nella placenta nelle donne con ipertensione gestazionale; tale incremento sembrerebbe dovuto ad un meccanismo paracrino in grado di inibire la produzione di prostaciclina a livello del sistema vascolare uterino <sup>(11-12)</sup>.

In base a queste diverse ipotesi, il comune denominatore di queste alterazioni sembra essere il difetto dell'impianto del citotrofoblasto <sup>(13)</sup>; quest'ultimo quando è troppo superficiale causa induzione di ischemia placentare determinando, nella madre, a livello sistemico, severa disfunzione endoteliale, attivazione della coagulazione e perdita del tono vascolare <sup>(14)</sup>.

### **CLASSIFICAZIONE DELL'IPERTENSIONE IN GRAVIDANZA**

L'ipertensione arteriosa in gravidanza non è una singola entità, ma comprende quadri clinici diversi tra loro per tempi di insorgenza, gravità e complicanze. Sembra esserci un sostanziale accordo tra i vari autori e società scientifiche nel classificare l'ipertensione in gravidanza come di seguito:

- **Ipertensione pre-esistente (cronica)** questa condizione si riscontra fino al 5% di tutte le gravidanze; identifica gestanti che già prima della gravidanza assumevano terapia ipotensivante o presentavano valori pressori maggiori di 140/90 mmHg ovvero gestanti che presentano valori pressori maggiori di 140/90 mmHg riscontrati nelle prime 20 settimane. Questo tipo di ipertensione generalmente persiste nel periodo post partum anche oltre 40 giorni e spesso si accompagna a proteinuria.

- **Ipertensione arteriosa cronica con pre-eclampsia** ipertensione preesistente alla ventesima settimana di gestazione; si associa ad un ulteriore peggioramento della pressione arteriosa e della proteinuria con valori di escrezione superiori a 3 gr. all'analisi delle urine nelle 24 ore.
- **Ipertensione gestazionale** è una condizione indotta dalla gravidanza e può presentarsi con o senza proteinuria. L'ipertensione gestazionale in presenza di proteinuria significativa (>300 mg/l o >500 mg/24 h) è una condizione clinica nota come preeclampsia<sup>(7,13)</sup>. L'ipertensione arteriosa che si sviluppa oltre la ventesima settimana di gestazione di solito regredisce entro le sei settimane dopo il parto.
- **Ipertensione prenatale non classificabile** ipertensione arteriosa, con o senza sintomi clinici, misurata per la prima volta dopo la ventesima settimana di gestazione. In tal caso si rende necessaria la rivalutazione della pressione arteriosa e del quadro clinico generale a sei settimane dopo il parto. Se a questa data l'ipertensione arteriosa si è risolta allora tale condizione viene riclassificata come ipertensione gestazionale con o senza proteinuria; se invece i valori pressori non sono regrediti nel range di normalità entro quella data, tale condizione viene riclassificata come ipertensione pre-esistente<sup>(5,6,15)</sup>.

## PREECLAMPSIA

La preeclampsia si verifica nel 3–8% delle gravidanze<sup>(1)</sup>; insorge in prossimità del parto, è rara prima della fine del II trimestre e regredisce rapidamente dopo il parto. Ha una predisposizione genetica autosomica recessiva. I fattori di rischio per lo sviluppo di preeclampsia sono: nulliparità/primi parità, gravidanza in età minore di 20 o maggiore di 35 anni, obesità (BMI>30), familiarità, trombofilie o condizioni trombotiche, insulino-resistenza, diabete gestazionale, diabete mellito tipo 1. Fattori di rischio cosiddetti maggiori sono rappresentati da: presenza di anticorpi antifosfolipidi, pregressa pree-

clampsia o HELLP o eclampsia, diabete pregravidico, ipertensione o patologie renali preesistenti, gravidanza plurima<sup>(16)</sup>. La preeclampsia causa modificazioni anatomico-patologiche che coinvolgono diversi distretti: ematologico, renale, epatico, cerebrale, cardiocircolatorio. Per quanto riguarda l'aspetto ematologico, si può avere trombocitopenia grave (<100000 piastrine), diminuzione dell'antitrombina III, aumento della fibronectina e del D-dimero. A livello renale si possono osservare alterazioni della funzione glomerulare, necrosi tubulare e proteinuria non selettiva; a livello epatico alterazioni della funzionalità con aumento degli indici di citolisi e colestasi. Nel distretto cerebrale sono state riscontrate lesioni trombotiche e/o emorragiche.

Nell'ambito cardiocircolatorio possono manifestarsi iperattività del sistema simpatico, riduzione della funzionalità del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAA), aumento delle resistenze vascolari, aumento della massa del ventricolo sinistro, aumento del volume telesistolico e telediastolico, aumento delle dimensioni dell'atrio sinistro e del peptide natriuretico cerebrale (BNP) per aumento di stress di parete, riduzione della funzione sistolica del ventricolo sin. Infine, un aspetto clinico non trascurabile è rappresentato dalla possibilità che alcuni casi di preeclampsia non siano accompagnati da ipertensione arteriosa<sup>(17,18)</sup>.

Un sottogruppo di pazienti con grave preeclampsia sviluppa emolisi, elevati livelli di enzimi epatici, piastrinopenia: queste modificazioni dei parametri ematochimici contraddistinguono un'entità clinica definita sindrome HELLP, (Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, Low Platelet Count), che può condurre ad una coagulazione intravascolare disseminata, insufficienza epatica acuta fino alla rottura del viscere. La malattia è caratterizzata da un rapido peggioramento del quadro clinico con elevato rischio di mortalità qualora non vengano tempestivamente attuate l'induzione del parto e una terapia intensiva di sostegno<sup>(18)</sup>.

L'eclampsia è definita come la comparsa di convulsioni e/o coma inspiegato durante la gravidanza o il post-partum in pazienti con segni e sintomi di preeclampsia<sup>(7)</sup>.

## ESAMI DI LABORATORIO RACCOMANDATI

I disturbi ipertensivi in gravidanza, in particolare l'ipertensione gestazionale con o senza proteinuria, possono produrre delle modifiche nei profili ematologici renale ed epatico che possono influenzare negativamente la prognosi sia materna che fetale. Gli esami di base di laboratorio impiegati per il monitoraggio dei parametri vitali delle pazienti con ipertensione arteriosa sono riassunti nella tabella 1<sup>(19,20,21)</sup>.

## MANAGEMENT DELL'IPERTENSIONE GESTAZIONALE

L'ipertensione gestazionale può essere suddivisa in:

- **Lieve**, quando i valori di pressione diastolica sono compresi tra 90 e 99 mmHg e/o i valori di pressione sistolica sono compresi tra 140 e 149 mmHg.
- **Moderata**, quando i valori di pressione diastolica sono compresi tra 100 e 109 mmHg e/o i valori di pres-

sione sistolica sono compresi tra 150 e 159 mmHg.

- **Severa**, quando i valori di pressione diastolica sono  $\geq 110$  mmHg e/o i valori di pressione sistolica sono  $\geq 160$  mmHg.

In ognuno di questi tre gruppi sono previste misure differenti sia di monitoraggio che di trattamento. Le donne con ipertensione di grado lieve non richiedono trattamento farmacologico né ospedalizzazione; la pressione arteriosa va misurata una o due volte a settimana, il test della proteinuria va eseguito ad ogni visita. Il trattamento farmacologico va riservato solo per valori pressori superiori a 150/100 mm Hg, specie se esiste danno d'organo pre-clinico<sup>(16,22)</sup>. Il monitoraggio dei parametri ematici va ripetuto solo nelle forme moderate. Nelle gravide con ipertensione severa è fortemente consigliata l'ospedalizzazione con monitoraggio giornaliero dei valori pressori e della proteinuria e settimanale degli esami ematochimici<sup>(16)</sup>.

<b>Emoglobina ed ematocrito</b>	L'emoconcentrazione avvalorata la diagnosi di ipertensione gestazionale con o senza proteinuria. È un indicatore di gravità della patologia. I livelli dovrebbero essere bassi nei casi molto gravi, a causa dell'emolisi.
<b>Conta piastrinica</b>	Livelli piastrinici inferiori a $100'000 \times 10^9$ potrebbero suggerire uno stitilicidio a livello del microcircolo. I livelli piastrinici sono correlati alla gravità della patologia e sono predittivi del grado di recupero nel post partum, soprattutto nelle donne con HELLP*.
<b>Transaminasi</b>	Livelli elevati suggeriscono un coinvolgimento epatico. Maggiore è l'incremento e maggiore è il coinvolgimento d'organo.
<b>LDH plasmatico</b>	Livelli elevati di LDH sono associati ad emolisi e danno epatico. Può essere correlato alla severità della patologia e al recupero nel periodo del post partum, soprattutto nelle donne con HELLP syndrome.
<b>Proteinuria nelle 24 ore</b>	La proteinuria delle 24 ore è un esame molto importante poiché permette di stratificare il rischio e porre indicazioni terapeutiche. Quando la proteinuria è $> 2g$ la paziente va tenuta sotto stretta sorveglianza; quando $> 3g$ va indotto il parto.
<b>Esame delle urine</b>	Il dipstick per la proteinuria ha un elevato tasso di falsi positivi e falsi negativi. Se il dipstick risulta positivo ( $\geq 1$ ) è necessario fare la proteinuria delle 24 ore, per confermare il dato; se è negativo può essere evitata, soprattutto se la pressione diastolica è $\geq 90$ mmHg.
<b>Uricemia</b>	Elevati livelli di acido urico aiutano a fare diagnosi di ipertensione gestazionale e livelli maggiori correlano con la gravità della patologia.
<b>Creatininemia</b>	I livelli di creatininemia si riducono in gravidanza. Livelli elevati sono indicativi di incremento della gravità dell'ipertensione; e rendono necessaria la valutazione della creatinemia delle 24 ore.

\*HELLP - Hemolysis, Elevated Liver enzyme levels and Low Platelet count

Tabella 1 – Esami ematochimici di primo livello raccomandati nelle pazienti con ipertensione gestazionale<sup>(19-21)</sup>

## TRATTAMENTO DELL'IPERTENSIONE GESTAZIONALE

Vanno trattati con intervento farmacologico tutte le gestanti nelle quali si riscontrano valori pressori particolarmente elevati. Un ricovero di 24/48 ore sarà necessario quando bisogna escludere una preeclampsia, quando si dovranno meglio identificare quei quadri evolutivi verso eventuali restrizione della crescita intrauterina (IUGR)<sup>(16,23)</sup>. In una donna in gravidanza una pressione sistolica >170 mmHg o una pressione diastolica >110 mmHg è considerata un'emergenza clinica e l'ospedalizzazione è strettamente necessaria<sup>(16)</sup>.

### a Monitoraggio materno-fetale in caso di ricovero

#### Monitoraggio materno:

- valutazione quotidiana di peso, proteinuria e diuresi
- valutazione PA ogni 4-6 ore
- esami ematochimici: emocromo, azotemia, creatinemia, GOT, GPT, PT, PTT, fibrinogeno e D-dimero
- esame delle urine: proteinuria delle 24 ore.

#### Monitoraggio fetale

- valutazione ecografiche dei movimenti attivi fetali (MAF)
- NST (Non Stress Test)/die
- profilo biofasico settimanale, complessivo di analisi Doppler.

### b Monitoraggio durante la gravidanza in regime ambulatoriale

Il monitoraggio materno-fetale è finalizzato ad individuare donne a rischio di sviluppare SGA (small for gestational age) ed IUGR (IntraUterine Growth Restriction) o evolvere verso la preeclampsia. Pertanto vanno programmati almeno ogni due settimane controlli ambulatoriali clinici e bioumorali (uricemia, emocromo e proteinuria). E' inoltre consigliabile che la paziente segua un attento monitoraggio domiciliare della pressione arteriosa almeno tre volte alla settimana. In casi selezionati va eseguito il controllo della proteinuria mediante multistick. Nelle pazienti con ipertensione gestazionale la valutazione Doppler delle arterie uterine consente, inoltre, di individuare un sottogruppo di pazienti gravate da elevata incidenza di complicanze: preeclampsia, aggravamento del quadro ipertensivo, IUGR<sup>(16,24-26)</sup>.

## TRATTAMENTO NON FARMACOLOGICO DELL'IPERTENSIONE GESTAZIONALE<sup>(16,27-29)</sup>

Il trattamento non farmacologico dell'ipertensione gestazionale è indicato quando i valori di pressione arteriosa, misurati in ambito clinico, sono compresi tra 140-150 mmHg per la pressione sistolica e 90-99 mmHg per la pressione diastolica. La gestione terapeutica delle pazienti però deve anche tener conto, oltre che dei valori pressori, anche dell'età e della presenza di fattori di rischio associati. Alla limitazione dell'attività fisica, al riposo precauzionale a letto, vanno associati comunque frequenti controlli clinici; in questi casi non ci sono indicazioni certe a particolari modifiche dietetiche e a restrizione dell'introito di sodio.

Altri interventi associabili al trattamento farmacologico, finalizzati alla riduzione della pressione arteriosa ed alla prevenzione della preeclampsia, sono l'incremento giornaliero del quantitativo di calcio (fino a 2 g/die), l'assunzione di acidi grassi polinsaturi. L'aumento del consumo energetico o l'aumento dell'introito proteico non danno alcun beneficio nella prevenzione dell'ipertensione gestazionale. La riduzione del peso corporeo, che è assolutamente indicato nel controllo della pressione arteriosa nelle donne non gravide, non è raccomandato nelle donne obese in gravidanza, poichè alla riduzione del peso materno si può associare una riduzione del peso fetale, che può essere causa di ritardi della crescita neonatale.

## TRATTAMENTO FARMACOLOGICO DELL'IPERTENSIONE GESTAZIONALE

Il trattamento dell'ipertensione arteriosa in gravidanza è finalizzato al raggiungimento dei seguenti obiettivi:

- preservare la sicurezza della madre
- ottenere la nascita di un neonato vivo che non necessiti di prolungate cure intensive
- prevenire l'evoluzione delle sindromi ipertensive verso forme più gravi.

L'indicazione al trattamento farmacologico nelle donne in gravidanza con ipertensione cronica continua ad es-

sere oggetto di dibattito per la comunità scientifica mondiale. Mentre c'è consenso unanime nel trattamento farmacologico dell'ipertensione severa in gravidanza, sul trattamento delle forme meno gravi c'è discordanza di pareri. La riduzione della pressione arteriosa se da un lato porta benefici alla madre ipertesa, dall'altro può essere causa di una riduzione della perfusione placentare che mette a repentaglio lo sviluppo fetale.

La soglia di pressione arteriosa a cui iniziare una terapia farmacologica in donne con ipertensione gestazionale diagnosticata prima della ventottesima settimana di gestazione e senza proteinuria è una pressione sistolica >140 mmHg o una pressione diastolica >90 mmHg. Se l'ipertensione gestazionale viene diagnosticata dopo la ventottesima settimana di gestazione il trattamento farmacologico è consigliato per valori pressori >159 mmHg di pressione sistolica o >109 mmHg di pressione diastolica secondo Canadian <sup>(30)</sup>, >170/110 mm Hg secondo Australasian <sup>(31)</sup>, >180/110 mm Hg secondo ACOG <sup>(7)</sup>. A noi sembra ragionevole iniziare il trattamento per valori superiori a 160/100 mm Hg, specie in presenza di danno d'organo pre-clinico <sup>(22,30)</sup>. Inoltre, le donne con ipertensione gestazionale associata a proteinuria o sintomi clinici devono intraprendere il trattamento farmacologico indipendentemente dalla setti-

mana di gestazione, così come quelle con ipertensione preesistente con segni di danno d'organo, o quelle con ipertensione preesistente complicata da ipertensione gestazionale.

Nel trattamento dell'ipertensione non severa i farmaci di scelta sono la metildopa alla dose di 250-1500 mg x 2/die, il labetalolo alla dose di 100-1200 mg x 2/die, la nifedipina alla dose di 30-120 mg/die, il metoprololo alla dose di 25-250 mg x 2/die, l'idroclorotiazide alla dose di 12.5-50 mg/die. I beta bloccanti sembrano essere meno efficaci dei calcio-antagonisti.

I farmaci bloccanti i canali del calcio sono considerati sicuri se non vengono somministrati in concomitanza con il solfato di magnesio (la somministrazione contemporanea dei due farmaci può generare ipotensione per sinergismo). ACE inibitori e sartani non dovrebbero essere usati in gravidanza. Poiché il volume plasmatico è ridotto nella preeclampsia l'impiego dei diuretici è inappropriato.

La somministrazione endovenosa di solfato di magnesio è indicata nella prevenzione dell'eclampsia e nel trattamento delle convulsioni. Le donne con ipertensione arteriosa preesistente alla gravidanza devono continuare la terapia farmacologica ad eccezione di ACE inibitori e sartani <sup>(32-34)</sup>. Vedi Tabella 2

<b>α-agonisti centrali</b>	La metildopa è il farmaco di scelta.
<b>β-bloccanti</b>	Atenololo e metoprololo sembrano essere sicuri ed efficaci nelle ultime fasi della gravidanza.
<b>α-β-bloccanti</b>	Il Labetalolo ha un'efficacia comparabile alla metildopa nei casi di ipertensione grave. Dovrebbe essere somministrato per via endovenosa.
<b>Bloccanti dei canali del calcio</b>	Nifedipina per os o isradipina ev dovrebbero essere somministrate nelle emergenze ipertensive. Va ricordato il sinergismo di queste molecole con il solfato di magnesio e pertanto possono dare ipotensione.
<b>ACE inibitori/sartani</b>	Tali classi di farmaci non devono essere impiegate in gravidanza, poiché il loro uso è correlato a gravi effetti indesiderati che vanno da malformazioni a morti fetali.
<b>Diuretici</b>	I diuretici sono indicati nel trattamento dell'ipertensione cronica, prescritti già prima della gravidanza, o se la paziente è "sale-sensibile". Non devono essere impiegati nella pre-eclampsia.
<b>Vasodilatatori diretti</b>	L'idralazina non è considerato un farmaco di elezione per l'incremento degli effetti indesiderati nel periodo perinatale.

Tabella 2 – Farmaci antiipertensivi e gravidanza. <sup>(19-21)</sup>

## TRATTAMENTO DELLA PRE-ECLAMPSIA

La diagnosi di preeclampsia modifica sia l'approccio clinico che la gestione terapeutica, infatti, mentre in caso di semplice ipertensione gestazionale l'ospedalizzazione è richiesta solo nella forma severa, con valori pressori superiori a 160/110 mmHg, nella preeclampsia l'ospedalizzazione è indicata sempre, indipendentemente dai valori pressori.

Le pazienti con preeclampsia devono essere sottoposte ad un più stretto monitoraggio: quotidianamente vanno eseguiti gli esami laboratoristici con il dosaggio degli indici di funzionalità epatica, renale e l'emocromo; la pressione arteriosa va misurata ogni sei ore, se i valori pressori sono superiori a 160/110 mmHg, è consigliabile un monitoraggio ancora più frequente <sup>(16)</sup>.

Il trattamento farmacologico deve essere iniziato immediatamente con l'infusione endovenosa di labetalolo, o con la somministrazione per os di metildopa o di nifedipina.

La somministrazione endovenosa di idralazina (peraltro farmaco non disponibile in Italia) non dovrebbe essere eseguita troppo a lungo, poiché l'impiego di questo farmaco provoca una maggiore incidenza di effetti perinatali avversi rispetto agli altri farmaci e pertanto viene considerato un farmaco di seconda scelta. L'induzione del parto è spesso l'unica opzione percorribile per le donne con preeclampsia ed è altresì indicato nell'ipertensione gestazionale con proteinuria e quadro clinico complicato da disturbi visivi, anomalie della coagulazione o distress fetale. <sup>(35)</sup>

## BIBLIOGRAFIA

1. Geographic variation in the incidence of hypertension in pregnancy. World Heart Organization International Collaborative Study of Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1988;158:80-83.
2. Ghulmiyyah L, Sibai B. maternal mortality from preeclampsia/eclampsia. *Semin Perinatol.* 2012;36:56-59.
3. Backes CH, Markham K, Moorehead P, Cordero L, Nankervis CA, Giannone PJ. Maternal preeclampsia and neonatal outcomes. *J Pregnancy.* 2011;2001:214365.
4. Duley L. Pre-eclampsia and the hypertensive disorders of pregnancy. *Br Med Bull.* 2003;67:161-176.
5. Regitz-Zagrosek V, Blomstrom Lundqvist C, Borghi C, Cifkova R, Ferreira R, Fordart JM, et al. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the task force on the management of cardiovascular diseases during pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *EUR Heart J.* 2011;32(24):3147-97
6. Davey DA, MacGillivray I. The classification and definition of the hypertensive disorders of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1988;158:892-898.
7. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet.* 2002;77:67-75.
8. Von Daddelsen P, Magee LA, Roberts JM. Subclassification of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy.* 2003;22:143-148.
9. Woods LL. Importance of prostaglandins in hypertension during reduced uteroplacental perfusion pressure. *Am J Physiol* 1989;257: R1558
10. Loquet P, Broughton Pipkin F, Symonds EM, et al. influence of the raising maternal blood pressure with randomized II on utero-placental and fetoplacental blood velocity indices in human. *Clin Sci* 1990;78:95
11. Fitzgerald DJ, Entman SS, Mulloy K, et al. Decreased prostacyclin biosynthesis preceding the clinical manifestation of pregnancy induced hypertension. *Circulation* 1987; 75:956
12. Walsh SW, Coulter S. Increased placental progesterone may cause decreased placental prostacyclin production in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:1586
13. Staff A.C., Benton S.J., von Daddelsen P, et al.: Redefining preeclampsia using placenta-derived biomarkers. *Hypertension* 2013; 61: 932-942
14. Roberts JM, Gammill HS. Preeclampsia: recent insight. *Hypertension* 2005;46:1243-9
15. Helewa ME, Burrows RF, Smith J, et al.: Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: 1. Definitions, evaluation and classification of hypertensive disorders in pregnancy. *Can Med Assoc* 1997;157:715-725
16. Linee-Guida AIPE (Associazione Italiana PreEclampsia) 2013
17. Redman CW, Denson KW, Beilin LJ, Bolton FG, Stirrat GM. Factor- VIII consumption in pre-eclampsia. *Lancet.* 1977;2:1249-1252.
18. Sibai BM. Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. *Obstet Gynecol.* 2004;103 (5 pt 1):981-991.
19. Cifkova R, Hypertension in pregnancy: recommendations for diagnosis and treatment European Society of Hypertension Scientific newsletter: Update on Hypertension Management 2004;5 No. 2r

20. Ellen W Seely, Jeffrey Ecker: Chronic Hypertension in Pregnancy. *N Engl J Med* 2011;365:439-46
21. Magee LA, Abalos E, von Dadelszen P, Sibai B, Easterling T, Walkinshaw S, for the CHIPS Study Group: How to manage hypertension in pregnancy effectively. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2011;72(3):394-401.
22. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013; 3: 281-357
23. Von Dadelszen P, Ornstein MP, Bull SB, Logan AG, Koren G, Magee LA.: Fall in mean arterial pressure and fetal growth restriction in pregnancy hypertension: a meta-analysis. *Lancet* 2000;355:87-92.
24. Lovotti M., Bottino S., Frusca T., Lojacono A.: Raccomandazioni di assistenza ipertensione in gravidanza. Società lombarda di ostetricia e ginecologia. 2003
25. Magee LA, Ornstein MP, von Dadelszen P. Fortnightly review: management of hypertension in pregnancy. *BMJ* 1999;318:1332-1336.
26. Von Dadelszen P, Ornstein MP, Bull SB, Logan AG, Koren G, Magee LA.: Fall in mean arterial pressure and fetal growth restriction in pregnancy hypertension: a meta-analysis. *Lancet* 2000;355:87-92.
27. Moutquin J-M, Garner PR, Burrows RF, et al.: Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: 2. Nonpharmacologic management and prevention of hypertensive disorders in pregnancy. *Can Med Assoc* 1997;157:907-919.
28. Vadillo-Ortega F, Perichart-Perera O, Espino S, Avila-Vergara MA, Ibarra I, Ahued R, Godines M, Parry S, Macones G, et al Effect of supplementation during pregnancy with L-arginine and antioxidant vitamins in medical food on pre-eclampsia in high risk population: a randomized controlled trial. *BMJ* 2011;342:d2901doi:10.1136/bmj.d2901
29. Atallah AN, Hofmeyr GJ, Duley L.: Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1. Oxford: Update Software;2000.
30. The Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2008;30:S1-S48.
31. Brown MA, Hague WM, Higgins J, et al.: The detection, investigation and management of hypertension in pregnancy: full consensus statement. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2000;40:139-55.
32. Khedun SM, Moodley J, Naicker T, Maharaj B.: Drug management of hypertensive disorders of pregnancy. *Pharmacol Ther* 1997;74:221-258.
33. The Magpie Trial Collaborative Group. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;359:1877-1890.
34. Rey E, LeLorier J, Burgess E, et al.: Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: 3. Pharmacologic treatment of hypertensive disorders in pregnancy. *Can Med Assoc* 1997;157:1245-1254.
35. Sibai BM.: Treatment of hypertension in pregnant women. *NEJM* 1996;335:257-265.

# Disturbi respiratori del sonno e scompenso cardiaco: la nostra esperienza ambulatoriale

## *Sleep disorders breathing and heart failure: our ambulatory experience*

Oriana Scala<sup>1\*</sup>, Stefania Paolillo<sup>1\*</sup>, Roberto Formisano<sup>1</sup>, Annapaola Cirillo<sup>1</sup>, Tiziana Formisano<sup>1</sup>, Alice Vitagliano<sup>1</sup>, Marianna D'Amato<sup>1</sup>, Fausto De Michele<sup>2</sup>, Antonio Starace<sup>2</sup>, Pasquale Perrone Filardi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Università degli Studi di Napoli Federico II; <sup>2</sup>UOC Pneumologia1 e Fisiopatologia Respiratoria Dipartimento Onco-pneumo-epatologia, Ospedale Cardarelli di Napoli; \* equally contribution

Primo Autore: Dr.ssa Oriana Scala, Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Università degli Studi di Napoli Federico II - Via Pansini, 5 80131 Napoli  
e-mail: oriana.scala@gmail.com

**Parole chiavi:** disturbi respiratori del sonno, scompenso cardiaco, monitoraggio cardiorespiratorio notturno, apnee centrali, apnee ostruttive

### ABSTRACT

I disturbi respiratori del sonno (DRS) hanno un'elevata prevalenza nei pazienti affetti da scompenso cardiaco (SC) e vengono comunemente distinti in due forme: Ostruttiva (OSA) e Centrale (CSA). Entrambe sono caratterizzate da ripetuti episodi di cessazione del respiro, ma nel primo tipo la causa è relata ad un'ostruzione delle alte vie aeree, nel secondo vi è un'alterazione del drive respiratorio centrale. Nei pazienti con SC le due forme coesistono e possono essere sia causa di scompenso, nonché di progressione della patologia, così come possono essere da esso provocate. Nel nostro ambulatorio abbiamo sottoposto a monitoraggio cardiorespiratorio 83 pazienti con SC sistolico (LVEF  $\leq$ 45%) in condizioni emodinamiche stabili e terapia medica ottimizzata. Dall'analisi dei dati raccolti 62 pazienti (75%) hanno mostrato DRS. Di questi 43 pazienti (69%) hanno mo-

strato OSA e 19 (31%) CSA. Il gruppi DRS+ e DRS-, sovrapponibili per tutti i caratteri demografici, differivano per LVEF ( $p=0.028$ ). In quanto a severità del disturbo, 27 pazienti (44%) hanno mostrato un disturbo lieve, 18 (29%) moderato, mentre 17 (27%) una forma severa. Dalla nostra analisi si conferma l'elevata prevalenza dei DRS nello SC e si evince la necessità di diffondere l'importanza della problematica, al fine di integrare il management terapeutico di tali pazienti e migliorarne l'outcome.

### ABSTRACT

*Sleep disordered breathing (SDB) are very frequent in patients affected by heart failure (HF) and are commonly distinguished into two forms: Obstructive (OSA) and Central (CSA) with different etiology. Both are characterized by repetitive episodes of breath cessation, but the former is caused by an obstruction of upper airways, the latter by an impaired control of respiratory drive. In HF patients the two forms coexist and often are caused by HF and/or are responsible of HF progression. In our am-*

*bulatory setting 83 systolic HF patients ( $LVEF \leq 45\%$ ), with stable hemodynamic conditions e optimized medical therapy, underwent cardiorespiratory nocturnal monitoring. From data analysis 62 patients (75%) showed SDB. Regarding the type of disorder, 43 patients (69%) had OSA and 19 (31%) CSA. About the disease severity, 27 patients (44%) had mild disturb, 18 patients (29%) moderate form, while 17 (27%) had a sever nocturnal respiratory impairment. From the present analysis, we confirmed the high prevalence of SDB in patients affected by HF, underlying the importance of such comorbidity, in order to optimize the diagnostic and therapeutic management of our patients and improve the outcome.*

## INTRODUZIONE

I disturbi respiratori del sonno (DRS) mostrano un'elevata prevalenza nella popolazione generale interessando, spesso in forma asintomatica<sup>1</sup>, circa il 4% dei soggetti di sesso femminile e circa il 9% di sesso maschile. A tutt'oggi c'è un interesse crescente da parte dei cardiologi per tale problematica giacché la prevalenza del disturbo nei pazienti cardiopatici, in particolare nei pazienti affetti da insufficienza cardiaca è molto alta, arrivando a toccare punte tra l'11% e il 33% per quanto concerne le Apnee Ostruttive (Obstructive Sleep Apnea, OSA) e del 35-40% per ciò che riguarda le Apnee Centrali (Central Sleep Apnea, CSA)<sup>2,3</sup>.

La patogenesi delle OSA è da ascrivere ad un parziale o totale collabimento delle alte vie aeree responsabile di eventi apnoici o ipopnoici. Mentre nei soggetti obesi, tipici pazienti che presentano la forma ostruttiva, la conformazione del collo e la distribuzione del grasso perifaringeo condizionano la comparsa del disturbo, nei soggetti affetti da scompenso cardiaco (SC) il meccanismo di insorgenza della patologia respiratoria ostruttiva nel sonno è differente e più complesso. Infatti, l'alternanza del respiro di Cheyne Stokes nel suo pattern crescendo-decrescendo conduce ad una riduzione del tono del muscolo dilatatore faringeo predisponendo quindi le alte vie aeree al collasso. Inoltre, in posizione supina,

lo shift dei liquidi dalle gambe alle strutture rostrali indurrebbe, allo stesso modo, un restringimento della faringe con successivo collasso (ipotesi questa ancora non dimostrata). Il risultato di suddette apnee ostruttive è che esse hanno un notevole impatto sul sistema cardiovascolare in termini meccanici, ormonali e ossidativi (Figura 1)<sup>4</sup>. Nello specifico, durante gli sforzi inspiratori, la riduzione della pressione intratoracica aumenta la pressione trasmurale e il postcarico; allo stesso modo, aumenta il ritorno venoso con conseguente dilatazione del ventricolo destro e spostamento del setto interventricolare verso sinistra con impedimento del normale riempimento ventricolare e riduzione del precarico<sup>4,5</sup>. L'ipossia e l'ipercapnia intermittenti aumentano l'attività simpatica stimolando i chemorecettori periferici e centrali<sup>6</sup> ed esponendo i pazienti ad oscillazione dei valori pressori e ad eventi aritmici che persistono durante la veglia<sup>7</sup>. Inoltre, l'iperattivazione simpatica è responsabile di necrosi dei miociti, apoptosi, downregulation e desensibilizzazione dei beta adrenocettori, insorgenza di aritmie e aumentata frequenza di mortalità. In pazienti affetti da scompenso cardiaco l'ipossia incrementa la domanda miocardica di ossigeno e riduce la contrattilità<sup>8</sup>. Nelle forme centrali, invece, il disturbo è relato all'inefficienza del sistema di controllo respiratorio a livello del sistema nervoso. Le apnee centrali sembrano essere perlopiù una conseguenza dello SC e costituiscono un allarme circa la necessità del potenziamento della terapia medica dello scompenso. I pazienti affetti da CSA mostrano una cronica iperventilazione a causa della congestione polmonare e dell'aumentata chemiosensibilità che rappresentano uno stimolo alla ventilazione per i recettori irritanti vagali polmonari. L'apnea inizia dopo una fase di iperventilazione a causa della caduta dei livelli di  $PaCO_2$  sotto la soglia di ventilazione. Quando, a causa dell'apnea, i livelli di  $PaCO_2$  aumentano e raggiungono tale soglia, inizia una nuova fase di iperventilazione e così si ripete il ciclo. La lunghezza della fase ventilatoria è inversamente proporzionale all'output cardiaco, poiché riflette il ritardo della trasmissione dei livelli sanguigni di  $PaCO_2$  dai polmoni ai chemorecettori

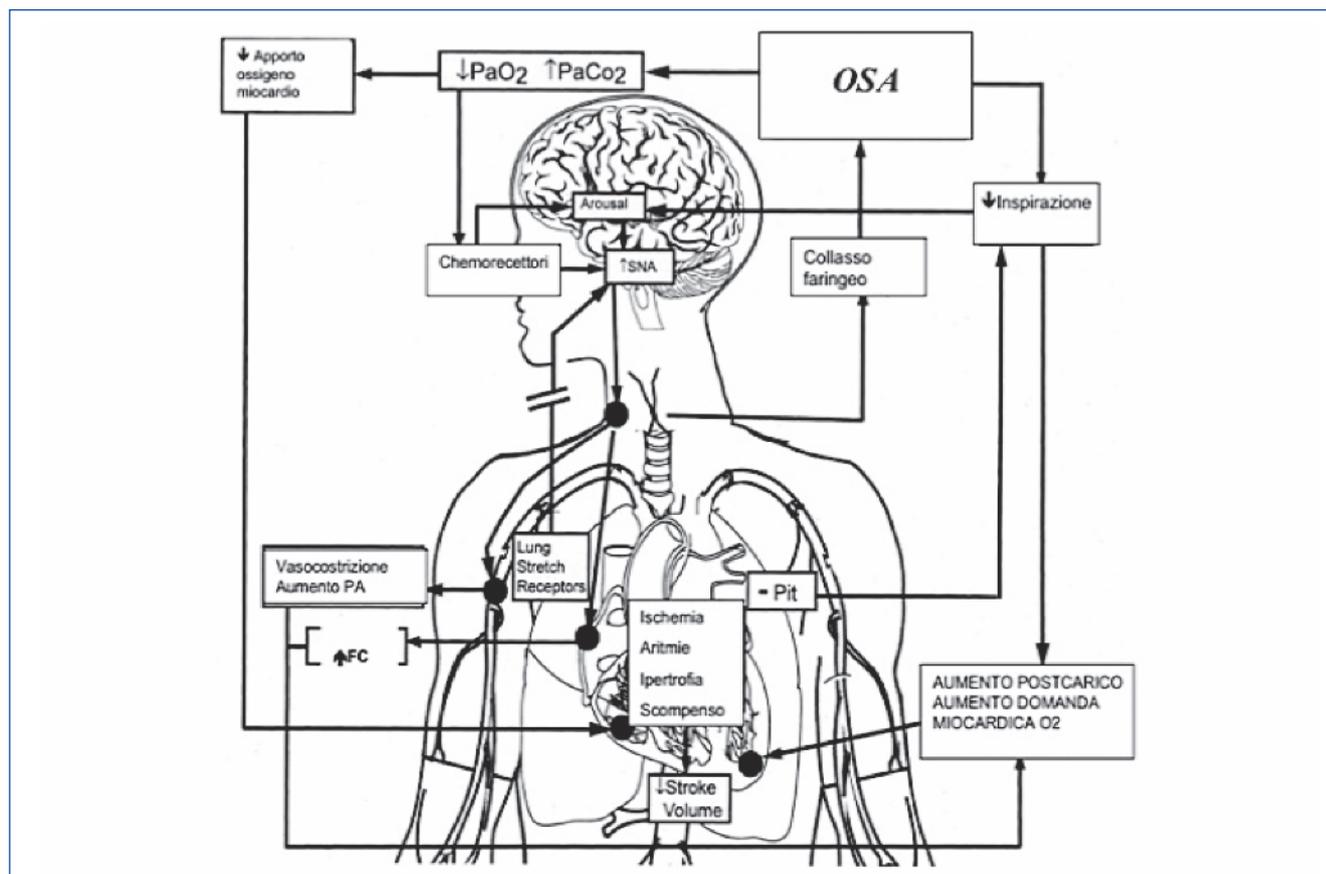


Figura 1 – Patogenesi delle apnee ostruttive in pazienti affetti da scompenso cardiaco. Da Bradley et Floras, modificata (Circulation 2003;107:1671-78). OSA: obstructive sleep apnea; FC: frequenza cardiaca; PA: pressione arteriosa; SNA: sistema nervoso autonomico

e, in soggetti affetti da scompenso cardiaco, costituisce il pattern ventilatorio noto come respiro di Cheyne Stokes. In alcuni pazienti affetti da SC, l'OSA e la CSA coesistono. In altri casi, c'è un graduale passaggio da OSA a CSA a causa dei ripetitivi aumenti del postcarico (tipici dell'OSA) insieme all'aumentato ritorno venoso in posizione supina, che induce un peggioramento della funzione sistolica e un aumento delle pressioni di riempimento ventricolari e, da qui, all'iperventilazione e all'ipocapnia. I pazienti con SC affetti da CSA hanno un rischio maggiore di mortalità, in quanto la CSA costituisce un fattore di rischio indipendente per morte improvvisa a causa delle iperattivazioni neuromorali e adrenergiche in essa presenti<sup>9</sup>.

Indispensabile ai fini diagnostici sono la polisomnografia o il monitoraggio cardio-respiratorio notturno. Quest'ultimo si avvale di parametri quali il flusso aereo nasale, i flussi di movimento toraco-addominale, la traccia

ECGgrafica e la pulsossimetria, necessari per rilevare non solo la presenza del disturbo, ma anche la tipologia e l'entità. La polisomnografia aggiunge, inoltre, alle precedenti valutazioni, anche la traccia elettroencefalografica, che consente l'analisi della struttura del sonno e la rilevazione di microarousal, di pertinenza strettamente neurologica. Dal momento che la probabilità di essere affetti da DRS nei pazienti scompensati è di circa il 50%, occorre una sensibilizzazione da parte dei colleghi cardiologi a richiedere un approfondimento diagnostico almeno nei soggetti che presentino sintomatologia tipica, quale russamento notturno, sonnolenza diurna, cefalee al risveglio, dispnea parossistica notturna e insonnia. La diagnosi precoce e il tempestivo trattamento dei DRS si traducono in un miglioramento della performance cardiovascolare, della qualità di vita, in una riduzione di mortalità per morte improvvisa aritmica e numero di ospedalizzazioni<sup>9</sup>. Di seguito riportiamo la

nostra esperienza ambulatoriale relativa al monitoraggio cardiorespiratorio notturno in pazienti affetti da SC cronico e le caratteristiche del disturbo sino ad ora evidenziate in tale popolazione.

## METODI

### Popolazione analizzata

Nel corso dell'anno 2013 abbiamo studiato 83 pazienti (94% maschi; età media  $66.3 \pm 9.6$  anni) affetti da SC sistolico afferiti presso l'ambulatorio dedicato allo studio di Cardiomiopatia Dilatativa e Scompenso Cardiaco dell'Università degli studi di Napoli Federico II. I pazienti sono stati inclusi nello studio in base ai seguenti criteri di inclusione: diagnosi di SC sistolico (frazione d'iezione,  $FE \leq 45\%$ ) valutata con ecocardiogramma transtoracico in almeno in due determinazioni, SC stabile da almeno 6 mesi (NYHA I-III) in assenza di sindrome coronarica acuta o episodio di SC acuto nei sei mesi precedenti, compliance del paziente al monitoraggio cardiorespiratorio. Al momento dell'arruolamento tutti i pazienti erano in terapia medica ottimizzata per lo SC, inclusi beta-bloccanti, ACE-inibitori o sartani, diuretici dell'ansa, antialdosteronici e digitale se necessario, in aggiunta alla terapia convenzionale per la prevenzione primaria o secondaria di eventi cardiovascolari.

### Protocollo di studio e procedure

Durante la valutazione clinica iniziale, sono stati raccolti i dati demografici, l'anamnesi personale e farmacologica del paziente ed in particolare dati relativi ad età, sesso, eziologia, tabagismo e altri fattori di rischio cardiovascolare e presenza e caratteristiche dei sintomi, da cui è stata derivata la classe NYHA.

Nella stessa giornata sono stati effettuati un ecocardiogramma transtoracico ed è stato montato l'apparecchio per il monitoraggio cardiorespiratorio notturno che il paziente ha effettuato a domicilio. Inoltre ai pazienti è stato somministrato un questionario, noto come Scala di Epworth, al fine di valutare il sintomo "sonnolenza diurna" come predittore di DRS.

### Monitoraggio cardiorespiratorio notturno

Per il monitoraggio notturno è stato utilizzato il software Somté. Sono stati applicati 5 elettrodi per l'elettrocardiogramma di superficie, il flusso aereo è stato monitorato attraverso dei termistori localizzati a livello del naso e la saturazione di ossigeno attraverso un pulsossimetro. Infine, attraverso due bande pletismografiche applicate al torace e all'addome sono state registrati i movimenti toraco-addominali notturni. Il tempo di registrazione è stato programmato prima del montaggio dell'apparecchio al paziente, cosicché la registrazione potesse attivarsi in modo automatico secondo le esigenze e le abitudini del paziente. Al paziente è stato fornito un diario del sonno sul quale annotare le ore effettive di sonno e l'orario, nonché la durata, di eventuali risvegli notturni. La mattina dopo l'apparecchio è stato smontato e un operatore esperto in DRS ha provveduto alla lettura ed all'interpretazione dell'esame. È stata definita come apnea una completa cessazione di flusso nasale (oppure una caduta superiore al 90% rispetto al basale) per almeno 10 secondi, mentre per ipopnea è stata intesa una riduzione del flusso nasale di almeno il 50% per almeno 10 secondi associata a desaturazione di almeno il 3%, secondo i criteri stabiliti dalle linee guida AIPO-AIMS (Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri - Associazione Italiana Medicina del Sonno<sup>10</sup>). La presenza ed il grado dei DRS è stata definita sulla base dell'indice Apnea/Ipopnea (Apnea/Hypopnea Index, AHI), ovvero il numero di eventi respiratori per ora di sonno. Pertanto, un AHI  $< 5$  esclude una patologia respiratoria del sonno. Al contrario, un valore di AHI compreso tra 5 e 15 identifica la presenza di un disturbo di grado lieve, tra 15 e 30 di grado moderato e  $> 30$  di grado severo.

## RISULTATI

Nel nostro ambulatorio abbiamo sottoposto a monitoraggio cardiorespiratorio 83 pazienti con disfunzione ventricolare sinistra da moderata a severa (FE media  $31.6 \pm 6.8$ ) e valore medio di AHI di  $17.0 \pm 14.8$ .

L'analisi del monitoraggio cardiorespiratorio notturno ha mostrato la presenza di DRS in 62 (75%) pazienti, che mostravano un AHI medio di  $21.7 \pm 14.2$ , significativamente maggiore, come previsto, rispetto a quello dei 21 (25%) soggetti non affetti dal disturbo ( $3.1 \pm 1.1$ ;  $p < 0.001$ ). I pazienti affetti da DRS presentavano, inoltre, una maggiore compromissione della funzione ventricolare sinistra ( $30.6 \pm 6.5$  vs.  $34.5 \pm 6.8$ ;  $p = 0.028$ ), ad indicare la stretta relazione tra la presenza di DRS e gravità dello scompenso. I due gruppi di pazienti non presentavano differenze significative per quanto riguarda le caratteristiche demografiche, la prevalenza di fattori di rischio cardiovascolare e la classe NYHA, mentre differivano per BMI ( $p = 0.02$ ), come illustrato in Tabella 1. Inoltre, nessuna differenza è stata riscontrata per quanto concerne l'eziologia, idiopatica o ischemica, della patologia di base.

Analizzando i pazienti positivi allo studio in base alla severità dei DRS, il 44% ( $n=27$ ) dei pazienti ha mostrato da una forma lieve, il 29% ( $n=18$ ) una forma moderata, mentre il 27% ( $n=17$ ) dei pazienti studiati presentava una forma severa di DRS. Tali differenze sono state osservate a parità di caratteristiche demografiche, fattori

di rischio cardiovascolare, disfunzione ventricolare sinistra e classe NYHA.

Inoltre, esaminando il campione in base alla tipologia di DRS, il 69% ( $n=43$ ) dei pazienti mostrava una prevalenza della forma ostruttiva, mentre il 31% ( $n=19$ ) presentava DRS del tipo centrale, in assenza di significative differenze demografiche, fattori di rischio cardiovascolare, disfunzione ventricolare sinistra e classe NYHA.

Analizzando i dati ricavati dalla Scala di Epworth, come già riportato in studi precedenti<sup>11</sup>, nessuna correlazione è stata osservata tra la positività al questionario, nonché il risultato quantitativo del questionario stesso, e la presenza di DRS.

## DISCUSSIONE

Dalla nostra analisi si conferma l'elevata prevalenza dei DRS nella popolazione affetta da SC, in linea con i dati presenti in letteratura<sup>12-13</sup>. Da qui si evince, come in precedenza sottolineato, la necessità di diffondere l'importanza della problematica tra gli specialisti che si occupano di SC, al fine di integrare il management terapeutico di tali pazienti e migliorarne l'outcome.

	DRS + (n=62; 75%)	DRS - (n=21; 25%)	p
Età	$67.1 \pm 9.5$	$6.3 \pm 9.6$	ns
Sesso maschile (n,%)	57 (92)	21 (100)	ns
BMI	$29 \pm 5.6$	$26.6 \pm 3.6$	0.02
FE (%)	$30.6 \pm 6.5$	$34.5 \pm 6.8$	0.028
Eziologia ischemica (n, %)	35 (56)	19 (90)	ns
Ipertensione arteriosa (n,%)	50 (81)	16 (76)	ns
Diabete mellito (n,%)	24 (38)	7 (33)	ns
Fumo (n,%)	36 (58)	14 (66)	ns
Dislipidemia (n,%)	42 (68)	16 (76)	ns
AHI	$21.7 \pm 14.2$	$3.1 \pm 1.1$	<0.001
Heart Rate Variability	$889.1 \pm 167.5$	$956 \pm 102.8$	ns
Scala di Epworth	$5.6 \pm 4.3$	$4.84 \pm 3.5$	ns
N° russ/h	$223.4 \pm 174.5$	$158.4 \pm 115.2$	ns

FE: frazione di eiezione; AHI: indice apnea-ipopnea; N° russ/h: numero di russamenti per ora di sonno

Tabella 1 – Caratteristiche della popolazione in base alla presenza di DRS

Dal momento che non è possibile affidarsi ai sintomi come predittori di presenza di DRS è utile, da parte del cardiologo clinico, richiedere un monitoraggio cardio-respiratorio notturno a tutti i pazienti affetti da SC. I dati raccolti, infatti, in termini di sonnolenza diurna, attraverso la scala di Epworth, o il riferito russamento, indicano che la presenza di sintomatologia diurna non costituisce una spia affidabile della presenza del disturbo e che, viceversa, l'assenza non esclude in maniera certa il DRS<sup>14</sup>.

L'importanza di individuare il disturbo in tale popolazione deriva dall'impatto che i DRS hanno mostrato sull'occorrenza di eventi cardiaci avversi in pazienti affetti da SC.

Inoltre, sono al momento disponibili presidi terapeutici in grado di controllare la presenza e la gravità del disturbo e di impattare positivamente sulla prognosi a lungo termine e sulla qualità di vita.

Jahaveri e colleghi<sup>15</sup> hanno esaminato una popolazione di 88 pazienti affetti da disfunzione ventricolare sinistra ( $FE \leq 45\%$ ) con ( $n=56$ ) e senza ( $n=32$ ) CSA in un follow-up medio di 51 mesi, dimostrando che i pazienti affetti da DRS avevano una sopravvivenza media di 45 mesi rispetto ai 90 mesi dei pazienti senza CSA (HR 2.14;  $p=0.02$ ). Inoltre, dati raccolti da Khayat et al.<sup>9</sup> suggeriscono che pazienti ospedalizzati per SC e affetti da DRS hanno una maggiore probabilità di riospedalizzazione rispetto ai non-DRS. In particolare, nello studio sono stati valutati 784 pazienti di cui 165 mostravano CSA, 480 OSA e 139 non avevano DRS.

I pazienti affetti da CSA presentavano un rischio maggiore di nuovo ricovero rispetto ai non-DRS, aggiustato per funzione sistolica, tipo di cardiomiopatia, età, sesso, diabete, malattia coronarica, creatinina, emoglobina, pressione arteriosa, così come essere affetti da OSA di grado severo costituiva anch'esso un predittore indipendente di riospedalizzazione. Infine, in uno studio condotto da Wang et al.<sup>16</sup> è stato confrontato, in una popolazione complessiva di 164 pazienti, il sottogruppo senza o con lieve OSA ( $AHI < 15$ ) con il sottogruppo con OSA almeno moderata ( $AHI > 15$ ).

Dall'analisi dei dati raccolti in un follow-up medio di  $2.9 \pm 2.2$  e un massimo di 7.3 anni, si è evinto che la frequenza di morte nei pazienti non trattati ( $n=37$ ) era significativamente maggiore rispetto ai pazienti del primo sottogruppo ( $n=113$ ), aggiustato per tutti i fattori di rischio confondenti (8.7 vs. 4.2 morti per 100 pazienti-anno;  $p=0.029$ ).

La presenza di DRS, soprattutto nella forma centrale, costituisce un allarme per il cardiologo che deve ottimizzare la terapia farmacologica dello scompenso al fine di interrompere il circolo vizioso che si instaura tra il disturbo respiratorio che favorisce la progressione dello SC e che a sua volta peggiora il DRS. Soltanto in un secondo momento si suggerisce la terapia con ventilazione meccanica non invasiva, avvalendosi di CPAP (Continuous Positive Airways Pressure), BiLevel o di un supporto di servoventilazione. Da studi precedenti<sup>17,18,19</sup>, infatti, emerge che il trattamento con CPAP migliora il controllo pressorio e riduce i rischi di eventi cardiovascolari fatali e non fatali. In pazienti con SC e OSA, tale approccio terapeutico migliora l'attività simpatica, il tono simpatico cardiaco, il post carico e le aritmie ventricolari. E dopo diverse settimane di trattamento si assiste ad un miglioramento della funzione sistolica e del controllo autonomico<sup>19</sup>.

## CONCLUSIONI

Dalle evidenze presenti in letteratura, confermate anche dalla nostra esperienza ambulatoriale, diventa insistente la consapevolezza di dover sottoporre a monitoraggio cardiorespiratorio notturno tutti i pazienti affetti da SC al fine di poter diagnosticare tempestivamente, e quindi trattare, i DRS con l'obiettivo ultimo di impattare positivamente sulla prognosi in questa particolare categoria di soggetti, sia in termini di miglioramento della performance cardiaca che di riduzione del numero di eventi fatali e non fatali e del numero di ospedalizzazioni.

## BIBLIOGRAFIA

- 1 Young T, Palta M, Dempsey J, et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med.* 1993; 328:1230-35
- 2 Javaheri S, Parker TJ, Liming JD, et al. Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure: types and their prevalences, consequences and presentations. *Circulation* 1998;97:2154-59
- 3 Sin DD, Filtzgerald F, Parker JD, et al. Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160:1101-06
- 4 Bradley T, Floras JS. Sleep Apnea and heart failure Part I: Obstructive Sleep Apnea. *Circulation* 2003;107:1671-78
- 5 Bradley TD, Hall MJ, Ando S, et al. Hemodynamic effects of simulated obstructive apneas in humans with and without heart failure. *Chest* 2001;119:1827-35
- 6 Somers VK, Mark AL, Zavala DC, et al. Contrasting effects of hypoxia and hypercapnia on ventilation and sympathetic activity in humans. *J Appl Physiol* 1989;67:2101-06
- 7 Xie A, Skatrud JB, Puleo DS, et al. Exposure to hypoxia produces long-lasting sympathetic activation in humans. *J Appl Physiol* 2001;91:1555-62
- 8 Kusuoka H, Weisfeldt ML, Zweier JL, et al. Mechanism of early contractile failure during hypoxia in intact ferret heart: evidence for modulation of maximal Ca<sup>2+</sup>-activated force by inorganic phosphate. *Circ Res* 1986;59:270-82
- 9 Kayhat R, Abraham W, Patt B, et al. Central sleep apnea is a predictor of cardiac readmission in hospitalized patients with systolic heart failure. *J Card Fail.* 2012 Jul;18(7):534-40
- 10 Linee Guida di Procedura Diagnostica nella Sindrome delle Apnee Ostruttive nel Sonno dell'Adulto
- 11 Johns MW. Daytime sleepiness, snoring, and obstructive sleep apnea. The Epworth Sleepiness Scale. *Chest.* 1993;103(1):30-36
- 12 Kasai T, Bradley TD. Obstructive Sleep Apnea and Heart Failure *JACC* 2011;57:119-27
- 13 Kasai T, Floras JS, Bradley TD. Sleep Apnea and Cardiovascular disease *Circulation* 2012;126:1495-1510
- 14 Gottlieb DJ, Whitney CW, Bonekat WH, et al. Relation of sleepiness to respiratory disturbance index: the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159(2):502-07
- 15 Javaheri S, Shukla R, Zeigler H, et al. Central Sleep Apnea, Right Ventricular Dysfunction, and Low Diastolic Blood Pressure Are Predictors of Mortality in Systolic Heart Failure *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2028-34
- 16 Wang H, Parker JD, Newton GE, et al. Influence of obstructive sleep apnea on mortality in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1625-31
- 17 Ryan CM, Usui K, Floras JS, et al. Effect of continuous positive airway pressure on ventricular ectopy in heart failure patients with obstructive sleep apnoea. *Thorax.* 2005;60:781-85
- 18 Kaneko Y, Floras JS, Usui K, et al. Cardiovascular effects of continuous positive airway pressure in patients with heart failure and obstructive sleep apnea. *N Engl J Med.* 2003;348:1233-41
- 19 Mansfield DR, Gollogly NC, Kaye DM, et al. Controlled trial of continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea and heart failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169:361-66





# provisacor rosuvastatina

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Provisacor 5 mg compresse rivestite con film. Provisacor 10 mg compresse rivestite con film. Provisacor 20 mg compresse rivestite con film. Provisacor 40 mg compresse rivestite con film.

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

#### Provisacor 5 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 5 mg di rosuvastatina (come rosuvastatina sale di calcio). Ogni compressa contiene 94,88 mg di lattosio monoidrato.

#### Provisacor 10 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 10 mg di rosuvastatina (come rosuvastatina sale di calcio). Ogni compressa contiene 91,3 mg di lattosio monoidrato.

#### Provisacor 20 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 20 mg di rosuvastatina (come rosuvastatina sale di calcio). Ogni compressa contiene 182,6 mg di lattosio monoidrato.

#### Provisacor 40 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 40 mg di rosuvastatina (come rosuvastatina sale di calcio). Ogni compressa contiene 168,32 mg di lattosio monoidrato.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

#### Provisacor 5 mg compresse rivestite con film

Compresa, di forma rotonda, di colore giallo, marcata con "ZD4522" e "5" su un lato e liscia sull'altro lato.

#### Provisacor 10 mg compresse rivestite con film

Compresa di forma rotonda, di colore rosa, marcata con "ZD4522" e "10" su un lato e liscia sull'altro lato.

#### Provisacor 20 mg compresse rivestite con film

Compresa di forma rotonda, di colore rosa, marcata con "ZD4522" e "20" su un lato e liscia sull'altro lato.

#### Provisacor 40 mg compresse rivestite con film

Compresa di forma ovale, di colore rosa, marcata con "ZD4522" e "40" su un lato e liscia sull'altro lato.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

**Trattamento dell'ipercolesterolemia** Ipercolesterolemia primaria (tipo IIa, inclusa l'ipercolesterolemia familiare di tipo eterozigote) o dislipidemia mista (tipo IIb) in aggiunta alla dieta quando la risposta a quest'ultima e ad altri trattamenti non farmacologici (es. esercizio fisico, riduzione ponderale) risulta essere inadeguata. Ipercolesterolemia familiare di tipo omozigote, in aggiunta alla dieta e ad altri trattamenti ipolipemizzanti (ad esempio LDL aferesi) o quando tali trattamenti non risultano appropriati. **Prevenzione degli eventi cardiovascolari** Prevenzione di eventi cardiovascolari maggiori in pazienti ritenuti ad alto rischio di insorgenza di un primo evento cardiovascolare (vedere paragrafo 5.1), come terapia aggiuntiva alla correzione di altri fattori di rischio.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Prima di iniziare il trattamento, il paziente deve essere sottoposto ad una dieta ipolipidica standard, che deve essere mantenuta anche durante il trattamento. La dose deve essere scelta tenendo conto degli obiettivi della terapia e della risposta del paziente, utilizzando le linee guida terapeutiche attualmente in uso. Provisacor può essere somministrato in qualsiasi momento della giornata, con o senza cibo. **Trattamento dell'ipercolesterolemia** La dose iniziale raccomandata è di 5 o 10 mg una volta al giorno per via orale, sia per i pazienti non precedentemente trattati con statine, sia per quelli precedentemente trattati con altri inibitori della HMG-CoA reduttasi. La scelta della dose iniziale deve tenere in considerazione il livello individuale di colesterolo e il rischio cardiovascolare futuro, così come il rischio di potenziali reazioni avverse (vedi sotto). Se necessario, un aggiustamento al dosaggio superiore può essere effettuato dopo 4 settimane (vedere paragrafo 5.1). Alla luce dell'aumento delle segnalazioni di reazioni avverse con la dose da 40 mg rispetto alle dosi più basse (vedere paragrafo 4.8), il passaggio al dosaggio massimo di 40 mg deve essere considerato solo in pazienti con ipercolesterolemia grave ad alto rischio cardiovascolare (in particolare quelli con ipercolesterolemia familiare) che con la dose di 20 mg non hanno raggiunto gli obiettivi terapeutici stabili e sui quali si effettueranno periodici controlli di monitoraggio (vedere paragrafo 4.4). Si raccomanda la supervisione di uno specialista in caso di somministrazione della dose da 40 mg. **Prevenzioni degli eventi cardiovascolari** Nello studio sulla riduzione del rischio di eventi cardiovascolari, la dose utilizzata è stata di 20 mg al giorno (vedere paragrafo 5.1). **Uso nei bambini** L'efficacia e la sicurezza nei bambini non sono ancora state stabilite. L'esperienza nella popolazione

pediatrica è limitata a un numero ridotto di bambini (di età pari o superiore a 8 anni) affetti da ipercolesterolemia familiare di tipo omozigote. Per tale motivo Provisacor non è al momento raccomandato per l'uso pediatrico. **Uso nei pazienti anziani** Nei pazienti con età superiore ai 70 anni, la dose iniziale raccomandata è di 5 mg (vedere paragrafo 4.4). Non sono necessari altri aggiustamenti posologici in funzione dell'età. **Dosaggio in pazienti con insufficienza renale** Non è necessario alcun aggiustamento della dose in pazienti con compromissione della funzionalità renale lieve o moderata. Nei pazienti con compromissione della funzionalità renale moderata (clearance della creatinina < 60 ml/min) la dose iniziale raccomandata è di 5 mg. La dose da 40 mg è controindicata nei pazienti con compromissione renale moderata. L'uso di Provisacor in pazienti con compromissione della funzionalità renale grave è controindicato a tutte le dosi (vedere paragrafo 4.3 e paragrafo 5.2). **Dosaggio in pazienti con compromissione della funzionalità epatica** In soggetti con punteggio Child-Pugh  $\leq 7$  non è stata osservata un'augmentata esposizione sistemica alla rosuvastatina, riscontrata invece nei soggetti con punteggio Child-Pugh di 8 e 9 (vedere paragrafo 5.2). In questi pazienti deve essere considerata una valutazione della funzionalità renale (vedere paragrafo 4.4). Non vi è esperienza in soggetti con punteggio Child-Pugh > 9. Provisacor è controindicato nei pazienti con malattia epatica in fase attiva (vedere paragrafo 4.3). **Razza** Un'augmentata esposizione sistemica è stata osservata nei soggetti asiatici (vedere paragrafo 4.3, paragrafo 4.4 e paragrafo 5.2). In questi pazienti la dose iniziale raccomandata è di 5 mg. La dose da 40 mg è controindicata nei pazienti asiatici. **Dosaggio nei pazienti con fattori predisponenti alla miopatia** La dose iniziale raccomandata per i pazienti con fattori predisponenti alla miopatia è di 5 mg (vedere paragrafo 4.4). La dose da 40 mg è controindicata in alcuni di questi pazienti (vedere paragrafo 4.3).

#### 4.3 Controindicazioni

Provisacor è controindicato:

- in pazienti con ipersensibilità alla rosuvastatina o ad uno degli eccipienti;
- in pazienti con malattia epatica in fase attiva, inclusi inspiegabili, persistenti aumenti dei livelli delle transaminasi sieriche e qualsiasi aumento delle transaminasi sieriche oltre 3 volte il limite superiore di normalità (ULN);
- in pazienti con grave compromissione della funzionalità renale (clearance della creatinina < 30 ml/min);
- in pazienti con miopatia;
- in pazienti trattati contemporaneamente con ciclosporina;
- durante la gravidanza e l'allattamento e nelle donne in età fertile che non usano idonee misure contraccettive.

La dose da 40 mg è controindicata nei pazienti con fattori predisponenti allamiopatia/rabdomiolisi. Questi fattori includono:

- compromissione della funzionalità renale moderata (clearance della creatinina < 60 ml/min);
  - ipotiroidismo;
  - storia personale o familiare di malattie muscolari ereditarie;
  - storia pregressa di tossicità muscolare con altri inibitori della HMG-CoA reduttasi o fibrati;
  - abuso di alcool;
  - condizioni che possono determinare un aumento dei livelli plasmatici del farmaco;
  - pazienti asiatici;
  - uso concomitante di fibrati;
- (vedere paragrafi 4.4, 4.5 e 5.2).

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

**Effetti a carico del rene** In pazienti trattati con alte dosi di Provisacor, in particolare con 40 mg, è stata osservata proteinuria, per lo più di origine tubulare, rilevata con il dipstick test e che nella maggior parte dei casi è stata transitoria e intermittente. La proteinuria non è risultata predittiva di danno renale acuto o progressivo (vedere paragrafo 4.8). Nella fase post-marketing, la frequenza degli eventi renali gravi è più elevata con la dose da 40 mg. Nei pazienti trattati con una dose di 40 mg deve essere presa in considerazione, durante i controlli di routine, la valutazione della funzionalità renale. **Effetti a carico della muscolatura scheletrica** Nei pazienti trattati con Provisacor, a tutte le dosi ed in particolare alle dosi maggiori di 20 mg, sono stati riportati effetti a carico della muscolatura scheletrica, es. mialgia, miopatia e, raramente, rabdomiolisi. Sono stati riportati casi molto rari di rabdomiolisi con l'uso di ezetimibe in associazione con altri inibitori della HMG-CoA reduttasi. Non si può escludere una interazione farmacodinamica (vedere paragrafo 4.5) e si raccomanda cautela nell'uso di questa associazione. Come per altri inibitori della HMG-CoA reduttasi, nella fase post-marketing, la frequenza di rabdomiolisi associata a Provisacor è più elevata con la dose da 40 mg.

#### Dosaggio della creatininasasi

Il dosaggio della creatininasasi (CK) non deve essere misurato dopo intensa attività fisica o in presenza di una possibile altra causa di aumento della CK che possa confondere l'interpretazione del risultato. Se i livelli di CK sono significativamente elevati al baseline (> 5xULN), deve essere effettuato un test di conferma entro 5-7 giorni. Se tale test conferma un valore basale di CK > 5xULN, il trattamento non deve essere iniziato.

#### Prima del trattamento

Come per gli altri inibitori della HMG-CoA reduttasi, Provisacor deve essere prescritto con cautela in pazienti con fattori predisponenti alla miopatia/rabdomiolisi. Tali fattori includono:

- compromissione della funzionalità renale;
- ipotiroidismo;
- storia personale o familiare di malattie muscolari ereditarie;
- storia pregressa di tossicità muscolare con altri inibitori della HMG-CoA riduttasi o fibrati;
- abuso di alcool;
- età > 70 anni;
- casi in cui si può verificare un aumento dei livelli plasmatici (vedere paragrafo 5.2);
- uso concomitante di fibrati.

In questi pazienti il rischio correlato al trattamento deve essere considerato in rapporto al possibile beneficio ed è raccomandato il monitoraggio clinico. Se i livelli di CK sono significativamente elevati al baseline (> 5xULN), il trattamento non deve essere iniziato.

#### *Durante il trattamento*

Si deve chiedere ai pazienti di comunicare immediatamente la comparsa di dolore muscolare, debolezza o crampi inspiegabili, in particolar modo se associati a malessere o febbre. In questi pazienti devono essere misurati i livelli di CK. Il trattamento deve essere interrotto in caso di aumenti rilevanti di CK (> 5xULN) o se i sintomi muscolari sono gravi e causano disturbi quotidiani (anche se i livelli di CK sono ≤ 5xULN). La ripresa della terapia con Provisacor o con altri inibitori della HMG-CoA riduttasi, deve essere riconsiderata se i sintomi scompaiono e i livelli di CK tornano alla normalità, utilizzando la dose più bassa e sotto stretto controllo medico. Nei pazienti asintomatici non è giustificato il monitoraggio di routine dei livelli di CK. Ci sono state segnalazioni molto rare di miopatia necrotizzante immuno-mediata caratterizzata clinicamente da persistente debolezza dei muscoli prossimali ed elevati livelli sierici di creatininasia, durante il trattamento o dopo l'interruzione di rosuvastatina. Possono essere necessari test sierologici e neuromuscolari addizionali. Può essere richiesto un trattamento con agenti immunosoppressivi. La somministrazione contemporanea di Provisacor ed altri farmaci in un piccolo numero di pazienti trattati negli studi clinici non ha evidenziato un aumento degli effetti a carico della muscolatura scheletrica. Tuttavia, nei pazienti sottoposti a terapia con altri inibitori della HMG-CoA riduttasi somministrati insieme a derivati dell'acido fibrico, compreso gemfibrozil, ciclosporina, acido nicotinicco, antifungini azolici, inibitori delle proteasi e antibiotici macrolidi, si è registrato un aumento dell'incidenza di miosite e di miopatia. Gemfibrozil aumenta il rischio di miopatia quando viene somministrato in concomitanza con alcuni inibitori della HMG-CoA riduttasi. Pertanto, la combinazione di Provisacor e gemfibrozil non è raccomandata. Il beneficio, in termini di ulteriori modifiche dei livelli lipidici, ottenibile con l'uso combinato di Provisacor con fibrati o niacina deve essere attentamente valutato in relazione ai potenziali rischi che tali combinazioni comportano. L'uso concomitante della dose da 40 mg con fibrati è controindicato (vedere paragrafi 4.5 e 4.8). Provisacor non deve essere somministrato a pazienti che manifestino una condizione acuta, grave che possa essere indicativa di miopatia o predisporre allo sviluppo di insufficienza renale secondaria a rhabdomiolisi (per esempio sepsi, ipotensione, interventi chirurgici maggiori, traumi, gravi disturbi metabolici, endocrini ed elettrolitici o convulsioni non controllate). **Effetti a carico del fegato** Come per gli altri inibitori della HMG-CoA riduttasi, Provisacor deve essere usato con cautela nei pazienti che consumano eccessive quantità di alcool e/o hanno una storia di malattia epatica. Si raccomanda di effettuare i test di funzionalità epatica prima di iniziare il trattamento e di ripeterli dopo 3 mesi dall'inizio del trattamento. Se il livello delle transaminasi sieriche è di oltre 3 volte il limite superiore di normalità, il trattamento deve essere interrotto o la dose deve essere ridotta. Nella fase post-marketing, la frequenza di eventi epatici gravi (che consistono prevalentemente nell'aumento delle transaminasi epatiche) è più elevata con la dose da 40 mg. Nei pazienti con ipercolesterolemia secondaria causata da ipotiroidismo o da sindrome nefrosica, la patologia sottostante deve essere trattata prima di iniziare la terapia con Provisacor. **Razza** Gli studi di farmacocinetica dimostrano un aumento dell'esposizione nei soggetti asiatici confrontati con i caucasici (vedere paragrafo 4.2, paragrafo 4.3 e paragrafo 5.2). **Inibitori delle proteasi** L'uso concomitante con inibitori delle proteasi non è raccomandato (vedere paragrafo 4.5). **Intolleranza al lattosio** Pazienti con problemi ereditari rari di intolleranza al galattosio, carenza di lattasi o sindrome da malassorbimento di glucosio/galattosio non devono assumere questo medicinale. **Malattia interstiziale polmonare** Sono stati riportati casi eccezionali di malattia interstiziale polmonare con alcune statine, specialmente durante terapie a lungo termine (vedere Paragrafo 4.8). Questa si può manifestare con dispnea, tosse non produttiva e peggioramento dello stato di salute generale (affaticamento, perdita di peso e febbre). Se si sospetta che un paziente stia sviluppando malattia interstiziale polmonare, la terapia con statine deve essere interrotta. **Diabete mellito** Alcune evidenze suggeriscono che le statine, come effetto di classe, aumentano la glicemia e in alcuni pazienti, ad alto rischio di sviluppare diabete, possono indurre un livello di iperglicemia tale per cui è appropriato il ricorso a terapia antidiabetica. Questo rischio, tuttavia, è superato dalla riduzione del rischio vascolare con l'uso di statine e pertanto non deve essere motivo di interruzione del trattamento. I pazienti a rischio (glicemia a digiuno 5,6 - 6,9 mmol/L, BMI > 30kg/m<sup>2</sup>, livelli elevati di trigliceridi, ipertensione) devono essere monitorati sia a livello clinico che a livello biochimico in accordo con le linee guida nazionali. Nello studio JUPITER, la frequenza complessiva riportata è stata 2,8% nel gruppo trattato con rosuvastatina e 2,3% nel gruppo con placebo, soprattutto nei pazienti con glicemia a digiuno 5,6 - 6,9 mmol/L.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

**Ciclosporina:** durante il trattamento concomitante con Provisacor e ciclosporina i valori di AUC di rosuvastatina erano, in media, 7 volte superiori a quelli osservati nei volontari sani (vedere paragrafo 4.3). La somministrazione concomitante di Provisacor e di ciclosporina non ha avuto effetti sulla concentrazione plasmatica di ciclosporina. **Antagonisti della vitamina K:** come per gli altri inibitori della HMG-CoA riduttasi, l'inizio del trattamento o un aumento del dosaggio di Provisacor in pazienti sottoposti a terapia concomitante con antagonisti della vitamina K (ad esempio warfarina o altri anticoagulanti cumarinici) può provocare un aumento dei valori di INR (International Normalized Ratio). La sospensione del trattamento o una riduzione del dosaggio di Provisacor può comportare una diminuzione dell'INR. In queste situazioni, è opportuno effettuare un monitoraggio appropriato dell'INR. **Gemfibrozil e altri prodotti ipolipemizzanti:** l'uso concomitante di Provisacor e gemfibrozil ha provocato un aumento di 2 volte della C<sub>max</sub> e AUC di rosuvastatina (vedere paragrafo 4.4). Sulla base di dati ottenuti da studi specifici di interazione, non sono attese interazioni farmacocinetiche rilevanti con fenofibrato, tuttavia possono verificarsi interazioni farmacodinamiche. Gemfibrozil, fenofibrato, altri fibrati e dosi ipolipemizzanti (uguali o superiori a 1g/die) di niacina (acido nicotinicco) aumentano il rischio di miopatia quando somministrati in concomitanza con inibitori della HMG-CoA riduttasi, probabilmente perché possono dare miopatia anche quando vengono somministrati da soli. L'uso concomitante della dose da 40 mg con fibrati è controindicato (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). Anche questi pazienti devono iniziare la terapia con la dose da 5 mg. **Ezetimibe:** l'uso concomitante di Provisacor ed ezetimibe non ha comportato modifiche all'AUC o C<sub>max</sub> di entrambi i prodotti. Tuttavia, un'interazione farmacodinamica, in termini di effetti indesiderati, tra Provisacor ed ezetimibe, non può essere esclusa (vedere paragrafo 4.4). **Inibitori delle proteasi:** sebbene non sia noto l'esatto meccanismo dell'interazione, l'uso concomitante degli inibitori delle proteasi può aumentare fortemente l'esposizione a rosuvastatina. In uno studio di farmacocinetica, la somministrazione contemporanea nei volontari sani di 20 mg di rosuvastatina ed una combinazione di due inibitori delle proteasi (400 mg di lopinavir/100 mg ritonavir) è stata associata rispettivamente con un aumento approssimativo di due volte e cinque volte dell'AUC (0-24) e della C<sub>max</sub> di rosuvastatina allo steady-state. Di conseguenza, l'uso concomitante di rosuvastatina nei pazienti HIV in trattamento con inibitori delle proteasi non è raccomandato (vedere anche paragrafo 4.4). **Antiacidi:** la somministrazione contemporanea di Provisacor e di una sospensione di antiacidi contenente alluminio e idrossido di magnesio ha provocato una diminuzione della concentrazione plasmatica di rosuvastatina di circa il 50%. Questo effetto risultava attenuato quando gli antiacidi venivano somministrati due ore dopo Provisacor. La rilevanza clinica di tale interazione non è stata studiata. **Eritromicina:** l'uso concomitante di Provisacor e di eritromicina ha causato una diminuzione dell'AUC (0-t) di rosuvastatina del 20% e una diminuzione della C<sub>max</sub> del 30%. Tale interazione può essere causata dall'aumento della motilità intestinale provocata dall'eritromicina. **Contraccettivi orali/terapia ormonale sostitutiva (TOS):** l'uso contemporaneo di Provisacor e di contraccettivi orali ha causato un aumento delle concentrazioni plasmatiche (AUC) di etinil estradiolo e di norgestrel rispettivamente del 26% e 34%. Tale aumento dei livelli plasmatici deve essere tenuto in considerazione nella scelta delle dosi di contraccettivo orale. Non sono disponibili dati di farmacocinetica in pazienti che assumono contemporaneamente Provisacor e farmaci per la terapia ormonale sostitutiva e pertanto un effetto simile non può essere escluso. Tuttavia, negli studi clinici tale combinazione è stata ampiamente utilizzata nelle donne ed è risultata ben tollerata. **Altri farmaci:** sulla base di dati ottenuti da studi specifici di interazione, non sono attese interazioni clinicamente rilevanti con digossina. **Enzimi del citocromo P450:** i risultati degli studi condotti in vitro e in vivo dimostrano che rosuvastatina non è né un inibitore né un induttore degli isoenzimi del citocromo P450. Inoltre, rosuvastatina non è un buon substrato per questi isoenzimi. Non si sono osservate interazioni clinicamente rilevanti tra rosuvastatina e fluconazolo (un inibitore di CYP2C9 e CYP3A4) o ketoconazolo (un inibitore di CYP2A6 e CYP3A4). La somministrazione contemporanea di itraconazolo (un inibitore di CYP3A4) e di rosuvastatina ha comportato un aumento del 28% nell'AUC di rosuvastatina. Tale piccolo aumento non è da considerarsi clinicamente significativo. Pertanto, non sono attese interazioni tra farmaci derivanti dal metabolismo mediato dal citocromo P450.

#### **4.6 Gravidanza ed allattamento**

Provisacor è controindicato durante la gravidanza e l'allattamento. Le donne in età fertile devono adottare idonee misure contraccettive. Dal momento che il colesterolo e gli altri derivati della biosintesi del colesterolo sono essenziali per lo sviluppo del feto, il rischio potenziale derivante dall'inibizione dell'HMG-CoA riduttasi supera i vantaggi del trattamento durante la gravidanza. Gli studi sull'animale hanno fornito prove di limitata tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Se una paziente in terapia con Provisacor risulta in stato di gravidanza, il trattamento deve essere immediatamente sospeso. Rosuvastatina è escreta nel latte di ratto. Non ci sono dati disponibili sull'escrezione del farmaco nel latte materno umano (vedere paragrafo 4.3).

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli o sull'uso di macchinari per Provisacor. Considerate le sue proprietà farmacodinamiche, è improbabile che Provisacor abbia effetti su tale capacità. Tuttavia si deve considerare che durante il trattamento si possono verificare vertigini quando si guida o si utilizzano macchinari.

#### 4.8 Effetti indesiderati

Gli eventi avversi rilevati con Provisacor sono generalmente lievi e transitori. Durante gli studi clinici controllati, meno del 4% dei pazienti trattati con Provisacor ha interrotto lo studio a causa di eventi avversi. Le reazioni avverse sono classificate in: comuni (>1/100, <1/10); non comune (>1/1.000, <1/100); raro (>1/10.000, <1/1.000); molto raro (<1/10.000); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

**Disturbi del sistema immunitario** *Raro: reazioni di ipersensibilità incluso angioedema.*

**Patologie endocrine**

*Comune: diabete mellito<sup>1</sup>*

**Patologie del sistema nervoso** *Comune: cefalea, capogiri.*

**Patologie gastrointestinali** *Comune: stipsi, nausea, dolore addominale.*

*Raro: pancreatite.*

**Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo**

*Non comune: prurito, rash e orticaria.*

**Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo**

*Comune: mialgia.*

*Raro: miopatia (compresa miosite) e rabdomiolisi.*

**Patologie sistemiche**

*Comune: astenia.*

<sup>1</sup>La frequenza dipende dalla presenza o assenza di fattori di rischio (glicemia a digiuno  $\geq 5,6$  mmol/L, BMI  $>30$  kg/m<sup>2</sup>, livelli elevati di trigliceridi, storia di ipertensione). Come con gli altri inibitori della HMG-CoA reduttasi, l'incidenza di reazioni avverse da farmaco tende ad essere dose-dipendente.

**Effetti a carico del rene:** in pazienti trattati con Provisacor è stata riscontrata proteinuria, per lo più di origine tubulare, rilevata con il dipstick test. Il passaggio delle proteine nelle urine da assenza di proteine o tracce a ++ ed oltre è stato riscontrato in meno dell'1% dei pazienti talora durante il trattamento con 10 e 20 mg ed in circa il 3% dei pazienti trattati con 40 mg. Un minore aumento nel passaggio da assenza o tracce a + è stato osservato con la dose di 20 mg. Nella maggior parte dei casi, la proteinuria diminuisce o scompare spontaneamente con il proseguire della terapia. Dall'analisi dei dati provenienti da studi clinici o dall'esperienza post-marketing non è stato identificato alcun nesso di causalità tra proteinuria e malattia renale acuta o progressiva. Ematuria è stata osservata in pazienti trattati con Provisacor e i dati derivanti dagli studi clinici dimostrano che il numero di eventi è basso. **Effetti a carico della muscolatura scheletrica:** nei pazienti trattati con Provisacor, a tutte le dosi ed in particolare alle dosi  $> 20$  mg, sono stati riportati effetti a carico della muscolatura scheletrica, es. mialgia, miopatia (inclusa miosite) e, raramente, rabdomiolisi con e senza insufficienza renale acuta. Un aumento dose-correlato dei livelli di CK è stato osservato in pazienti che assumevano rosuvastatina; nella maggior parte dei casi, si trattava di aumenti lievi, asintomatici e transitori. In caso di alti livelli di CK ( $> 5 \times$  ULN), il trattamento deve essere sospeso (vedere paragrafo 4.4). **Effetti a carico del fegato:** come con gli altri inibitori della HMG-CoA reduttasi, in un numero ridotto di pazienti in terapia con rosuvastatina è stato osservato un aumento dose-correlato delle transaminasi; nella maggior parte dei casi si trattava di un aumento lieve, asintomatico e transitorio. **Esperienza di Post Marketing** In aggiunta a quelle sopraindicate, sono state riportate per Provisacor le seguenti reazioni avverse durante il periodo post-marketing:

**Patologie del sistema nervoso** *Molto raro: polineuropatia, perdita di memoria*

**Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche** *Non nota: tosse, dispnea*

**Patologie gastrointestinali** *Non nota: diarrea*

**Patologie epatobiliari** *Molto raro: ittero, epatite. Raro: aumento delle transaminasi epatiche.*

**Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo** *Non nota: Sindrome di Stevens - Johnson.*

**Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo** *Molto raro: artralgia. Non nota: miopatia necrotizzante immuno-mediata*

**Patologie renali ed urinarie** *Molto raro: ematuria.*

**Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella** *Molto raro: ginecomastia*

**Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione** *Non nota: edema*

Con alcune statine sono stati riportati i seguenti eventi avversi: depressione, disturbi del sonno, inclusa insonnia ed incubi, disfunzioni sessuali, casi eccezionali di malattia interstiziale polmonare, specialmente durante la terapia a lungo termine (vedere paragrafo 4.4). Patologie dei tendini, a volte complicate da rottura. La frequenza di rabdomiolisi, di eventi renali gravi e di eventi epatici gravi (che consistono prevalentemente nell'aumento delle transaminasi epatiche) è più elevata con la dose da 40 mg.

#### 4.9 Sovradosaggio

Non è disponibile un trattamento specifico in caso di sovradosaggio. In tale evenienza, si deve instaurare un trattamento sintomatico e necessarie misure di supporto. La funzionalità epatica e i livelli di CK devono essere monitorati. L'emodialisi non è ritenuta essere di utilità.

#### PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

##### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

**Categoria farmacoterapeutica:** Inibitori della HMG-CoA reduttasi

**Codice ATC:** C10A A07 **Meccanismo d'azione** Rosuvastatina è un inibitore

selettivo e competitivo della HMG-CoA reduttasi, l'enzima limitante la velocità di conversione da 3-idrossi-3-metilglutaril coenzima A in mevalonato, un precursore del colesterolo. Il sito primario di azione della rosuvastatina è il fegato, l'organo bersaglio per l'abbassamento del colesterolo. Rosuvastatina aumenta il numero di recettori epatici per le LDL presenti sulla superficie cellulare, con conseguente aumentata captazione e catabolismo delle LDL e inibisce la sintesi epatica di VLDL, riducendo di conseguenza il numero totale di particelle VLDL ed LDL. **Effetti farmacodinamici** Provisacor riduce i livelli elevati di colesterolo LDL, di colesterolo totale e dei trigliceridi e aumenta il colesterolo HDL. Inoltre riduce i livelli di ApoB, colesterolo non HDL, colesterolo VLDL, trigliceridi VLDL e aumenta l'ApoA-I (vedere Tabella 1). Provisacor inoltre diminuisce i rapporti di LDL-C/HDL-C, colesterolo totale/HDL-C, colesterolo non HDL/HDL-C e ApoB/ApoA-I.

Tabella 1		Effetto dose-risposta in pazienti con ipercolesterolemia primaria (di tipo IIa e IIb) (variazione percentuale media aggiustata rispetto al basale)						
Dose	N	LDL-C	C-totale	HDL-C	TG	non HDL-C	ApoB	ApoA-I
Placebo	13	-7	-5	3	-3	-7	-3	0
5	17	-45	-33	13	-35	-44	-38	4
10	17	-52	-36	14	-10	-48	-42	4
20	17	-55	-40	8	-23	-51	-46	5
40	18	-63	-46	10	-28	-60	-54	0

La risposta terapeutica a Provisacor viene ottenuta entro 1 settimana dall'inizio della terapia e il 90% della risposta massima viene raggiunto in 2 settimane. La risposta massima è generalmente raggiunta entro 4 settimane e viene mantenuta in seguito.

**Efficacia clinica** Provisacor è efficace negli adulti affetti da ipercolesterolemia, con e senza ipertrigliceridemia, indifferentemente dalla razza, dal sesso o dall'età e in popolazioni particolari quali i diabetici o i pazienti affetti da ipercolesterolemia familiare. Negli studi di fase III, Provisacor si è dimostrato efficace nel trattamento della maggior parte dei pazienti affetti da ipercolesterolemia di tipo IIa e IIb (concentrazione basale media di LDL-C pari a circa 4,8 mmol/l), in accordo con quanto stabilito dalle linee guida dell'European Atherosclerosis Society (EAS; 1998); circa l'80% dei pazienti trattati con Provisacor 10 mg ha raggiunto gli obiettivi di LDL-C indicati in tali linee guida ( $< 3$  mmol/l). In un ampio studio condotto su 435 pazienti affetti da ipercolesterolemia familiare di tipo eterozigote, è stata somministrata una dose di Provisacor da 20 fino a 80 mg secondo un disegno di titolazione forzata della dose. Tutte le dosi hanno dimostrato avere un effetto benefico sui parametri lipidici e di facilitare il raggiungimento degli obiettivi fissati dalle linee guida. Dopo aumento della dose fino a dosi giornaliere di 40 mg (12 settimane di terapia), il livello di LDL-C veniva ridotto del 53%. Il 33% dei pazienti ha raggiunto gli obiettivi riportati nelle linee guida EAS per i livelli di LDL-C ( $< 3$  mmol/l). In uno studio in aperto con titolazione forzata della dose, è stata valutata la risposta al trattamento con Provisacor alle dosi di 20-40 mg in 42 pazienti affetti da ipercolesterolemia familiare di tipo omozigote. Nella popolazione complessiva la riduzione media dei livelli di LDL-C è stata pari al 22%. In studi clinici condotti su un numero limitato di pazienti, Provisacor ha dimostrato avere un effetto additivo nell'abbassare i livelli di trigliceridi quando utilizzato in combinazione con fenofibrato e nell'aumentare i livelli di HDL-C quando usato insieme con niacina (vedere paragrafo 4.4). In uno studio clinico multi-centrico, in doppio cieco, controllato con placebo (METEOR) 984 pazienti, di età compresa tra 45 e 70 anni e a basso rischio di malattia coronarica (definiti con rischio di Framingham  $< 10\%$  in 10 anni), con un livello di LDL-C di 4,0 mmol/l (154,5 mg/dL), ma con aterosclerosi subclinica (valutata attraverso l'ispessimento dell'intima-media della carotide (Carotid Intima Media Thickness - CIMT)) sono stati randomizzati a 40 mg di rosuvastatina una volta al giorno o a placebo per due anni. Rosuvastatina ha significativamente ritardato di 0,0145 mm/anno (95% CI -0,0196, -0,0093;  $p < 0,0001$ ) la velocità di progressione del CIMT massimo nei 12 segmenti di arteria carotidea rispetto al placebo. Per la rosuvastatina la variazione rispetto al basale è stata di -0,0014 mm/anno (-0,12 %/anno - non significativa) comparata a quella di +0,0131 mm/anno (1,12 %/anno ( $p < 0,0001$ )) osservata per il placebo. La correlazione diretta tra la diminuzione del CIMT e la riduzione del rischio di eventi cardiovascolari non è stata al momento dimostrata. La popolazione studiata nel METEOR è a basso rischio di malattia coronarica e non rappresenta la popolazione di riferimento di Provisacor 40 mg. La dose da 40 mg deve essere prescritta unicamente a pazienti con ipercolesterolemia grave ad alto rischio cardiovascolare (vedere paragrafo 4.2). Nello studio "Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin" (JUPITER), l'effetto della rosuvastatina sull'insorgenza di eventi cardiovascolari aterosclerotici maggiori è stato valutato in 17.802 uomini (di età  $\geq 50$  anni) e donne (di età  $\geq 60$  anni). I partecipanti allo studio sono stati randomizzati per ricevere placebo ( $n=8901$ ) o rosuvastatina 20 mg una volta al giorno ( $n=8901$ ) e sono stati seguiti per un periodo medio di 2 anni. La

concentrazione di colesterolo LDL si è ridotta del 45% ( $p < 0,001$ ) nel gruppo trattato con rosuvastatina rispetto al gruppo trattato con placebo. In un'analisi post-hoc di un sottogruppo di pazienti ad alto rischio con un punteggio per il rischio di Framingham  $> 20\%$  (1558 soggetti) al baseline è stata osservata una riduzione significativa dell'endpoint combinato comprendente morte per cause cardiovascolari, ictus ed infarto miocardico ( $p = 0,028$ ) nel gruppo trattato con rosuvastatina rispetto al gruppo trattato con placebo. La riduzione del rischio assoluto nel tasso di eventi per 1000 pazienti-anni è stato pari a 8,8. La mortalità totale è risultata invariata in questo gruppo di pazienti ad alto rischio ( $p = 0,193$ ). In un'analisi post-hoc di un sottogruppo di pazienti ad alto rischio con un punteggio di rischio SCORE  $\geq 5\%$  (9302 soggetti totali) al baseline è stata osservata una riduzione significativa dell'endpoint combinato comprendente morte per cause cardiovascolari, ictus ed infarto miocardico ( $p = 0,0003$ ) nel gruppo trattato con rosuvastatina rispetto al gruppo trattato con placebo. La riduzione del rischio assoluto per il tasso di eventi era pari a 5,1 per 1000 paziente/anni. La mortalità totale è risultata invariata in questo gruppo di pazienti ad alto rischio ( $p = 0,076$ ). Nello studio JUPITER il 6,6% dei pazienti trattati con rosuvastatina ed il 6,2% dei pazienti trattati con placebo ha interrotto l'assunzione del farmaco a causa di un evento avverso. Gli eventi avversi più comuni che hanno portato all'interruzione del trattamento sono stati i seguenti: mialgia (0,3% con rosuvastatina, 0,2% con placebo), dolore addominale (0,03% con rosuvastatina, 0,02% con placebo) e rash (0,02% con rosuvastatina, 0,03% con placebo). Gli eventi avversi più comuni con un tasso di incidenza superiore o uguale a quello del placebo sono stati i seguenti: infezione delle vie urinarie (8,7% con rosuvastatina, 8,6% con placebo), nasofaringite (7,6% con rosuvastatina, 7,2% con placebo), mal di schiena (7,6% con rosuvastatina, 6,9% con placebo) e mialgia (7,6% con rosuvastatina, 6,6% con placebo).

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

**Assorbimento:** la massima concentrazione plasmatica di rosuvastatina viene raggiunta dopo circa 5 ore dalla somministrazione orale. La biodisponibilità assoluta è di circa il 20%. **Distribuzione:** rosuvastatina è ampiamente estratta dal circolo a livello del fegato, che rappresenta il sito primario di sintesi del colesterolo e di eliminazione dell'LDL-C. Il volume di distribuzione di rosuvastatina è di circa 134 L. Circa il 90% di rosuvastatina è legato alle proteine plasmatiche, prevalentemente all'albumina. **Metabolismo:** rosuvastatina viene metabolizzata in maniera limitata (circa il 10%). Studi sul metabolismo (in vitro) su epatociti umani indicano che rosuvastatina non è un buon substrato per il citocromo P450. Il principale isoenzima coinvolto è il CYP2C9, mentre 2C19, 3A4 e 2D6 sono coinvolti in misura minore. I principali metaboliti identificati sono i metaboliti N-desmetil e lattone. Il metabolita N-desmetil è di circa il 50% meno attivo di rosuvastatina, mentre la forma lattone è considerata clinicamente inattiva. Rosuvastatina è responsabile per più del 90% dell'attività di inibizione dell'HMG-CoA reductasi circolante. **Escrezione:** rosuvastatina viene eliminata in forma immodificata nelle feci per circa il 90% (comprendente sia la parte di sostanza attiva assorbita che quella non assorbita), mentre la parte rimanente viene escreta nelle urine. Circa il 5% viene escreto nelle urine in forma immodificata. L'emivita è di circa 19 ore e non si modifica con l'aumentare del dosaggio. La media geometrica della clearance plasmatica è di circa 50 litri/ora (coefficiente di variazione 21,7%). Come per gli altri inibitori della HMG-CoA reductasi, la captazione epatica di rosuvastatina coinvolge il trasportatore di membrana OATP-C. Questo trasportatore è importante per l'eliminazione epatica di rosuvastatina. **Linearità:** l'esposizione sistemica di rosuvastatina aumenta in proporzione alla dose. I parametri farmacocinetici non si modificano dopo somministrazione di dosi multiple. **Popolazioni speciali Età e sesso:** non è stato riscontrato alcun effetto clinicamente rilevante dell'età o del sesso sulla farmacocinetica di rosuvastatina. **Razza:** studi di farmacocinetica dimostrano un aumento di circa 2 volte dei valori mediani di AUC e  $C_{max}$  nei soggetti asiatici (giapponesi, cinesi, filippini, vietnamiti e coreani) confrontati con i soggetti caucasici. I soggetti asiatici-indiani mostrano un innalzamento di circa 1,3 volte dei valori mediani di AUC e  $C_{max}$ . Un'analisi farmacocinetica di popolazione non ha evidenziato differenze clinicamente rilevanti nelle farmacocinetiche tra i gruppi caucasici e neri. **Insufficienza renale:** in uno studio condotto in soggetti con diverso grado di compromissione della funzionalità renale, la presenza di una patologia renale da lieve a moderata non ha avuto alcuna influenza sulle concentrazioni plasmatiche di rosuvastatina o del metabolita N-desmetil. In soggetti affetti da grave compromissione della funzionalità renale (clearance della creatinina  $< 30$  ml/min) si è riscontrato un aumento della concentrazione plasmatica del farmaco di 3 volte e del metabolita N-desmetil di 9 volte rispetto ai volontari sani. In soggetti in emodialisi, le concentrazioni plasmatiche allo steady-state erano circa il 50% maggiori rispetto a quelle dei volontari sani. **Insufficienza epatica:** in uno studio condotto su soggetti con diverso grado di compromissione della funzionalità epatica, non è stata rilevata alcuna evidenza di un'aumentata esposizione sistemica a rosuvastatina in soggetti con punteggio Child-Pugh  $\leq 7$ ; in due soggetti affetti da epatopatia molto grave (punteggio Child-Pugh

di 8 e 9) è stato riscontrato un aumento dell'esposizione a rosuvastatina di 2 volte rispetto ai soggetti con punteggi Child-Pugh più bassi. Non vi è esperienza in soggetti con punteggio Child-Pugh  $> 9$ .

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, genotossicità, potenziale carcinogenico. Test specifici per gli effetti sull'hERG non sono stati valutati. Le reazioni avverse non osservate negli studi clinici, ma viste negli animali a livelli di esposizione simili a quelli clinici, sono state le seguenti: in studi di tossicità a dosi ripetute sono state osservate modifiche istopatologiche del fegato, probabilmente a causa dell'azione farmacologica di rosuvastatina, nel topo, nel ratto ed in minor misura effetti sulla cistifellea nei cani, ma non nelle scimmie. In aggiunta è stata osservata tossicità testicolare nelle scimmie e nei cani ai dosaggi più alti. La tossicità riproduttiva è stata evidente nei ratti, con cucciolate di ridotte dimensioni, peso e sopravvivenza del cucciolo, osservata alle dosi tossiche materne, dove esposizioni sistemiche sono state decisamente sopra il livello terapeutico di esposizione.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

**6.1 Elenco degli eccipienti Nucleo della compressa** lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina, calcio fosfato, crospovidone, magnesio stearato.

**Rivestimento della compressa** lattosio monoidrato, ipromellosa, triacetina, titanio diossido (E171), ferro ossido giallo (E172).

**6.2 Incompatibilità** Non pertinente.

**6.3 Periodo di Validità** 3 anni.

## 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Blister: conservare a temperatura inferiore a 30°C. Conservare nella confezione originale.

Contenitori in polietilene ad alta densità: conservare a temperatura inferiore a 30°C. Tenere il contenitore ben chiuso.

## 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezioni: blister alluminio/alluminio da 7, 14, 15, 20, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 84, 98 e 100 compresse. Contenitori in polietilene ad alta densità (HDPE) da 30 e 100 compresse. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE

### ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AstraZeneca S.p.A. Palazzo Volta Via F. Sforza Basiglio (MI)

### 8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

#### Provisacor 5 mg

28 compresse rivestite con film in blister - AIC: 035883507/M

#### Provisacor 10 mg

28 compresse rivestite con film in blister - AIC: 035883053/M

#### Provisacor 20 mg

28 compresse rivestite con film in blister - AIC: 035883180/M

#### Provisacor 40 mg

28 compresse rivestite con film in blister - AIC: 035883356/M

### 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Gennaio 2004/Novembre 2007

### 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Novembre 2012

#### Provisacor 5 mg

Dispensazione a carico del SNN: classe A, nota 13, 22,49\*

#### Provisacor 10 mg

Dispensazione a carico del SNN: classe A, nota 13, 27,35\*\*

#### Provisacor 20 mg

Dispensazione a carico del SNN: classe A, nota 13, 41,36\*\*\*

#### Provisacor 40 mg

Dispensazione a carico del SNN: classe A, nota 13, 43,09\*\*\*\*

\* Prezzo al pubblico 26,31 temporaneamente ridotto a 22,49 come da determina AIFA 3/7/06, suppl. ord. GU n. 156 del 7 luglio 2006 e Legge n. 31 del 28/02/08, GU n. 51 del 29 febbraio 2008

\*\* Prezzo al pubblico 31,99 temporaneamente ridotto a 27,35 come da determina AIFA 3/7/06, suppl. ord. GU n. 156 del 7 luglio 2006 e Legge n. 31 del 28/02/08, GU n. 51 del 29 febbraio 2008

\*\*\* Prezzo al pubblico 48,38 temporaneamente ridotto a 41,36 come da determina AIFA 3/7/06, suppl. ord. GU n. 156 del 7 luglio 2006 e Legge n. 31 del 28/02/08, GU n. 51 del 29 febbraio 2008

\*\*\*\* Prezzo al pubblico 50,40 temporaneamente ridotto a 43,09 come da determina AIFA 3/7/06, suppl. ord. GU n. 156 del 7 luglio 2006 e Legge n. 31 del 28/02/08, GU n. 51 del 29 febbraio 2008



