



**Organo Ufficiale
dell'ANCE**

**Periodico
Anno 3, Numero 2
Giugno-Settembre 2014**

Giornale Italiano di Cardiologia Pratica

Italian Journal of Practice Cardiology

*Antonello D'Andrea, Francesca Martone, Biagio Liccardo,
Anna Lisa Licciardi, Mariano Mazza, Anna Nunziata, Enza di Palma,
Massimo Romano, Nicolino Esposito, Rosario Zappalà, Eduardo Bossone,
Giuseppe Fiorentino, Raffaele Calabrò, Maria Giovanna Russoa*

**Effetti della ventilazione non - invasiva sulla funzione cardiaca
destra in pazienti affetti da sindrome delle apnee notturne**
*Effects of non-invasive ventilation on the right heart in patients
with obstructive sleep apnoea syndrome* **7**

Cesare de Gregorio

**Impiego di farmaci anti-aggreganti piastrinici
in previsione di chirurgia non cardiaca nei pazienti
già sottoposti a interventistica coronarica**
*On the use of anti-platelet drugs in patients with previous percutaneous
coronary intervention undergoing non-cardiac surgery* **26**

Carmen Spaccarotella, Annalisa Mongiardo, Ciro Indolfi

**Fisiopatologia della stenosi valvolare aortica
ed approccio al trattamento percutaneo**
*Aortic valve stenosis: physiopathology
and percutaneous treatment* **31**

Gianluigi Savarese, Pasquale Perrone Filardi

**Highlights dall'European Society of Cardiology Congress 2014:
lo studio PARADIGM-HF**
*Highlights from the European Society of Cardiology Congress 2014:
the PARADIGM-HF trial* **49**

*Renato Nami, Enrico Orsini, Igor Monducci, Antonio Vittorio Panno,
Vincenzo Romano, Giovanni Battista Zito, Pasquale Perrone Filardi*

**La gestione del paziente con cardiopatia ischemica cronica
nel territorio: nuove opportunità terapeutiche**
*Management of the patient with chronic ischemic heart
disease in the territory: new therapeutic opportunities* **53**

Donatella Lippi, Luigi Padeletti

Edmé Félix Alfre Vulpian 1874 e la fibrillazione ventricolare
Edmé Félix Vulpian and ventricular fibrillation, 1874 **72**

Giornale Italiano di Cardiologia Pratica

Italian Journal of Practice Cardiology

Periodico
Anno 3, Numero 2 - Giugno-Settembre 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, Ottobre 2014

Editor-in-Chief

Pasquale Perrone Filardi

Co-Editors

Cesare de Gregorio, Ottavio Di Cillo

Scientific Board

M. Abrignani	S. Nodari
F. Arrigo	G. Novo
E. Bossone	L. Padeletti
P. Calabrò	S. Paolillo
A. Casciello	C. Perrino
L.P. Cirillo	M. Piccioni
A. Cittadini	M. Prastaro
F. Cosentino	A. Rapacciuolo
A. Curcio	C. Rapezzi
A. D'andrea	A. Rebuzzi
G. De Benedittis	M. Romano
G. De Luca	M.G. Russo
G. Desideri	B. Sarubbi
L. Di Biase	F. Sarullo
A. Di Franco	G. Savarese
G. Esposito	M. Scherillo
C. Ferri	C. Spaccarotella
A. Finzi	A. Spampinato
C. Fiorentini	A. Stabile
M. Galderisi	E. Stabile
P. Golino	C. Tamburino
R. Guglielmi	D. Torella
M. Gulizia	I. Tritto
C. Indolfi	
R. Izzo	
G. A. Lanza	
G. Limongelli	
M. Losi	
P. Marino	
N. Maurea	
C. Mauro	
M. Metra	
S. Mondillo	
R. Nami	
G. Nigro	

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

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

Effetti della ventilazione non - invasiva sulla funzione cardiaca destra in pazienti affetti da sindrome delle apnee notturne

Effects of non-invasive ventilation on the right heart in patients with obstructive sleep apnoea syndrome 7

Antonello D'Andrea, Francesca Martone, Biagio Liccardo, Anna Lisa Licciardi, Mariano Mazza, Anna Nunziata, Enza di Palma, Massimo Romano, Nicolino Esposito, Rosario Zappalà, Eduardo Bossone, Giuseppe Fiorentino, Raffaele Calabrò, Maria Giovanna Russo

Impiego di farmaci anti-aggreganti piastrinici in previsione di chirurgia non cardiaca nei pazienti già sottoposti a interventistica coronarica

On the use of anti-platelet drugs in patients with previous percutaneous coronary intervention undergoing non-cardiac surgery 26

Cesare de Gregorio

Fisiopatologia della stenosi valvolare aortica ed approccio al trattamento percutaneo

Aortic valve stenosis: pathophysiology and percutaneous treatment 31

Carmen Spaccarotella, Annalisa Mongiardo, Ciro Indolfi

Highlights dall'European Society of Cardiology Congress 2014: lo studio PARADIGM-HF

Highlights from the European Society of Cardiology Congress 2014: the PARADIGM-HF trial 49

Gianluigi Savarese, Pasquale Perrone Filardi

La gestione del paziente con cardiopatia ischemica cronica nel territorio: nuove opportunità terapeutiche

Management of the patient with chronic ischemic heart disease in the territory: new therapeutic opportunities 53

Renato Nami, Enrico Orsini, Igor Monducci, Antonio Vittorio Panno, Vincenzo Romano, Giovanni Battista Zito, Pasquale Perrone Filardi

Edmé Félix Alfre Vulpian 1874 e la fibrillazione ventricolare

Edmé Félix Vulpian and ventricular fibrillation, 1874 72

Donatella Lippi, Luigi Padeletti

Effetti della ventilazione non - invasiva sulla funzione cardiaca destra in pazienti affetti da sindrome delle apnee notturne

Effects of non-invasive ventilation on the right heart in patients with obstructive sleep apnoea syndrome

Antonello D'Andrea, Francesca Martone, Biagio Liccardo, Anna Lisa Licciardi,[§] Mariano Mazza,[§] Anna Nunziata, Enza di Palma,[°] Massimo Romano, *Nicolino Esposito, *Rosario Zappalà, **Eduardo Bossone,[§] Giuseppe Fiorentino, Raffaele Calabrò, Maria Giovanna Russo
Unità Operativa Dipartimentale - "Diagnostica Cardiologica Integrata" - Cattedra di Cardiologia – Seconda Università di Napoli – Ospedale Monaldi Napoli;
[°]Università Federico II – Napoli; *Fondazione Evangelica Villa Betania – Ponticelli - Napoli; **Dipartimento di Cardiologia, Heart Tower A.O.U. "San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona" - Salerno; [§] Pneumologia – Seconda Università Napoli - Monaldi

Indirizzo per corrispondenza, e-mail: antonellodandrea@libero.it

Titolo Breve: strain negli OSAS trattati con NIV

Parole chiave: strain bidimensionale, VD, AD, NIV, OSAS, apnee notturne.

RIASSUNTO

Introduzione. La sindrome delle apnee notturne (OSAS) è una sindrome caratterizzata da ripetuti episodi notturni di ostruzione delle alte vie aeree. Nei pazienti con OSAS la CPAP è una terapia validata. Non sono invece ancora noti gli effetti che la CPAP determina sulla funzione ventricolare destra (VD) e atriale destra (AD).

Scopo dello studio. Analizzare il coinvolgimento del VD e AD nei pazienti con OSAS trattati con CPAP, mediante l'utilizzo dell'ecografia 2D Speckle-Tracking (2D-STE).

Metodi. 21 pazienti con OSAS (M/F 17/4; 71,83±11.9 anni) sono stati sottoposti a valutazione clinica, ecocardiogramma Doppler standard e 2D-STE pre e durante NIV.

Risultati. La frazione di eiezione del VS migliorava significativamente durante CPAP così come lo strain regionale

e globale ($p < 0,001$). I diametri e gli spessori del VD, il diametro della vena cava inferiore erano leggermente aumentati durante NIV, mentre la pressione sistolica polmonare, e il GLS del VD peggioravano durante ventilazione ($p < 0,0001$). Anche il diametro e l'area dell'AD erano lievemente aumentati durante NIV, così come lo strain della parete laterale dell'AD peggiorava durante ventilazione. L'analisi multivariata inoltre dimostrava una correlazione indipendente tra il GLS del VD e la concentrazione basale di lattati pre-ventilazione ed una correlazione del GLS del VS sia con i lattati che con il pH pre-ventilazione.

Conclusioni. L'ecocardiografia standard e il 2D-STE sono metodiche utili nella valutazione dello studio morfologica e funzionale dell'AD e del VD nei pazienti con OSAS.

SUMMARY

Aim of the study: to analyse the different involvement of right ventricular (RV) myocardial and right atrial (RA) function in patients with obstructive sleep apnoea syndrome (OSAS) treated

with non invasive ventilation (NIV).

Methods and results: clinical evaluation, standard Doppler echo, and 2D speckle-tracking strain echocardiography (2D-STE) of RV longitudinal and RA radial deformation were performed in 21 OSAS patients undergoing NIV (M/F 17/4; 71,83±11.9 years). RV global longitudinal strain (GLS) was calculated by averaging local strain along the entire RV. Left ventricular (LV) ejection fraction, Doppler Myocardial Imaging (DMI) LV early diastolic peak velocity were all significantly improved in patients during CPAP (p -value < 0.001), such as regional peak myocardial strain. On the other hand, RV diameters, RV wall thickness, and IVC diameters were mildly increased in patients during ventilation, while PAPs, RV GLS and regional peak myocardial RV strain were significantly impaired during ventilation (p < 0,0001). Also RA transverse diameters and area were mildly increased during NIV, as well as RA lateral wall strain. Multivariate analyses demonstrate independent correlation between RV GLS and lactate concentration before ventilation and the correlation of the LV GLS with both pH and lactate concentration before ventilation.

Conclusions: standard echocardiography 2D-STE are useful tools for analysing RA and RV morphology and myocardial deformation in patients with OSAS.

INTRODUZIONE

Sindrome delle apnee notturne

La sindrome delle apnee notturne (*Obstructive Sleep Apnea Syndrome, OSAS*) è caratterizzata da ripetuti episodi notturni di ostruzione, parziale o completa, delle alte vie aeree, i quali determinano periodi di apnea o ipopnea, riduzione della saturazione dell'ossigeno, frequenti risvegli e sonnolenza diurna^{1,2}. L'OSAS, inoltre, è un problema sanitario la cui rilevanza è in costante aumento, soprattutto per l'elevata l'associazione con patologie cardiovascolari^{3,4} come la disfunzione destra ventricolare destra (VD) e ventricolare sinistra (VS), l'ipertensione arteriosa essenziale, la malattia coronarica, lo scompenso cardiaco cronico, l'ipertrofia VS e le aritmie^{5,2}.

Nei pazienti con OSAS, i ripetuti episodi di ipossia dovuti all'apnea influenzano in maniera negativa il rapporto tra

domanda ed apporto di ossigeno miocardico, favorendo lo sviluppo della disfunzione sistolica VS⁶.

L'OSAS contribuisce allo sviluppo dell'ipertrofia VS in diversi modi: in primo luogo durante un episodio di apnea ostruttiva l'aumento della pressione trasmurale secondario all'aumento della pressione negativa intratoracica determina un aumento del post-carico VS, con aumento del ritorno venoso, del pre-carico e congestione polmonare; inoltre anche l'ipossiemia determina una riduzione dell'apporto di ossigeno al miocardio, con comparsa di angina e aritmie; infine i frequenti risvegli notturni dovuti all'ostruzione delle alte vie aeree, conducono ad un aumento dell'attività nervosa simpatica, con aumento dei livelli di catecolamine urinarie e plasmatiche^{7,8}.

Continuous Positive Airway Pressure (C-PAP) nell'OSAS

La ventilazione con pressione positiva continua (CPAP) è una modalità di ventilazione non invasiva (NIV) caratterizzata dalla presenza di due diverse pressioni, la pressione positiva di fine espirazione (*Positive End-Expiratory Pressure, PEEP*) e la pressione di supporto (*Pressure Support Ventilation, PSV*). Nei pazienti con OSAS la CPAP è una terapia utilizzata routinariamente.

La PEEP permette di mantenere pervie le vie aeree superiori attraverso l'aumento della pressione trasmurale⁹. Come descritto precedentemente, la CPAP determina un miglioramento della funzione cardiaca globale in pazienti affetti da OSAS¹⁰. Questo si determina attraverso la riduzione degli effetti cardiodepressivi indotti dalle apnee notturne¹¹, dalla diminuzione della pressione arteriosa, a sua volta dovuta alla riduzione del tono simpatico^{12,13,14} e dal miglioramento di sintomi quali mal di testa, russamento e sonnolenza diurna. Inoltre la CPAP ha mostrato di migliorare la disfunzione sistolica VS, grazie ad una riduzione del post-carico del VS⁶.

La CPAP riduce la morbilità e la mortalità per patologie cardiovascolari nei pazienti con OSAS¹⁵. Diversi lavori hanno mostrato come la CPAP determini una regressione dell'ipertrofia VS nei pazienti con OSAS⁷.

D'altro canto, gli effetti della CPAP sulla geometria VS sono molto meno conosciuti¹⁴.

Valutazione non-invasiva del VD

La funzione VD influenza notevolmente la prognosi delle malattie cardiovascolari, e può andare incontro a diversi gradi di alterazione attraverso numerosi meccanismi come l'alterata contrattilità intrinseca, l'aumento del post-carico ed il sovraccarico di volume¹⁶.

La funzione VD gioca anche un ruolo cruciale nella morbilità e nella mortalità dei pazienti affetti da patologia cardiorespiratoria¹⁷.

Il VD, a causa della sua forma complessa, della contrazione non concentrica ma prevalente longitudinale, della complessa e dinamica interazione con il setto interventricolare e della posizione retrosternale, risulta molto più difficile da valutare globalmente rispetto al VS, con difficoltà nell'acquisizione delle immagini, nella misurazione e nell'acquisizione dei parametri funzionali¹⁸. Un complesso protocollo di valutazione del VD che prevede l'utilizzo in sequenza di sezioni ecografiche è stato messo a punto nel dettaglio da *Foale et al*¹⁹.

Poco è noto circa gli effetti che l'OSAS ha sulla funzione VD e quanto questi effetti siano reversibili per effetto della terapia con NIV²⁰. La funzione globale del VD è generalmente valutata attraverso il fractional area change (FAC) ed il tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE), parametri che presentano entrambi delle limitazioni intrinseche²¹.

L'ecografia 2D tradizionale non permette una valutazione completa del VD per la sua complessa forma non assimilabile ad alcuna forma geometrica e per la sua posizione che avvolge il VS.

L'ecografia 2D speckle tracking non doppler (2D-STE) è una metodica che valuta la deformazione miocardica e la sua percentuale attraverso l'analisi degli speckles miocardici acquisiti su immagini in scala di grigi. Può essere usata per valutare lo strain miocardico globale e regionale (ST%) e lo strain rate (STR 1/s), senza alcuna limitazione dovute al fascio di incidenza del Doppler¹⁷.

Valutazione non- invasiva dell'atrio destro (AD)

L'aumento di dimensioni dell'AD, dovuto agli aumenti di pressione atriale secondari a rigurgito tricuspide o ad

aumento della pressione diastolica ventricolare, è stato riconosciuto essere un significativo ed indipendente predittore di outcome sfavorevole nei pazienti con ipertensione polmonare^{22,23}.

L'AD è stato studiato in pazienti affetti da cardiomiopatia dilatativa (CMD) ed è stato dimostrato in questo gruppo di pazienti un aumento dell'area index dell'AD ed una compromissione della deformazione miocardica AD. Inoltre, è stato evidenziato che un'area aumentata e uno strain sistolico ridotto si associavano ad una ridotta capacità funzionale durante lo sforzo fisico²⁶.

Il VD e l'AD sono stati studiati con ecografia transtoracica standard e con un nuovo software ecocardiografico tridimensionale²⁴ in pazienti sottoposti a trapianto cardiaco. Così come era già avvenuto per l'atrio sinistro²⁵ (AS), è notevolmente cresciuto l'interesse nella valutazione morfologica e funzionale non invasiva dell'AD, attraverso l'ecocardiografia 2D, l'analisi Doppler del flusso transmitralico, il Doppler Tissutale (TD) e lo studio delle velocità miocardiche dell'AS. Recentemente lo strain mediante 2D-STE è stato usato nella valutazione dell'AD per quantificarne l'entità della deformazione.

2D-STE

Tra le diverse tecniche ecocardiografiche, il *Doppler Myocardial Imaging* (DMI) e lo Strain Doppler hanno guadagnato larghi consensi, per la capacità di definire tempi, contrattilità e deformazione miocardica nei pazienti con CMD. Entrambe le tecniche però sono limitate dall'angolo di incidenza che condiziona la valutazione Doppler. La 2D-STE è una nuova metodica, validata anche in confronto imaging con sonomicrometria e la risonanza magnetica nucleare, ed è in grado di calcolare lo strain miocardico a partire da immagini 2D in scala di grigi ed in maniera indipendente dall'angolo di incidenza. La metodica 2D-STE è stata utilizzata nelle analisi del VS e per la valutazione della deformazione AS in diversi ambiti clinici^{27,28}.

SCOPO DELLO STUDIO

Scopo dello studio è stato analizzare il coinvolgimento del VD e dell'AD nei pazienti con OSAS trattati con NIV, mediante l'utilizzo del 2D-STE.

Questa tecnica ha il vantaggio di fornire informazioni accurate riguardo la deformazione miocardica segmentaria durante tutto il ciclo cardiaco, con il vantaggio rispetto al TDDoppler Tissutale convenzionale e al 2D Doppler strain di valutare la funzione sistolica atriale e VD in maniera indipendente rispetto all'angolo di incidenza^{29,45}.

METODI

Popolazione studiata

Dal gennaio al maggio 2014, 32 pazienti con OSAS sono giunti presso i reparti di Cardiologia e di Pneumologia della Seconda Università di Napoli, all'Ospedale Monaldi, per essere sottoposti dapprima ad uno screening cardiovascolare preliminare e successivamente si sono rivolti al nostro ambulatorio di ecocardiografia. Ogni paziente è stato sottoposto ad un'accurata anamnesi, esame obiettivo, elettrocardiogramma, emogasanalisi prima e durante la ventilazione e ad ecocardiogramma transtoracico con studio Doppler. Criteri di esclusione sono stati: presenza di malattia coronarica, valvulopatie o cardiopatie congenite, valvola aortica bicuspidale, scompenso cardiaco, cardiomiopatie ed immagini ecografiche non adeguate.

In accordo ai criteri sopracitati, 11 soggetti sono stati esclusi dallo studio (3 per Sindrome di Duchenne con severa CMD, 2 per Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA), 2 per immagini ecografiche non adeguate e 4 per decesso e conseguente impossibilità di acquisire immagini durante la ventilazione). La popolazione finale del nostro studio, quindi, è stata costituita da 21 soggetti.

Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico e tutti i soggetti arruolati hanno rilasciato il proprio consenso informato all'esecuzione dello studio.

Protocollo di Imaging

Tutti i soggetti sono stati sottoposti ad un esame ecocardiografico transtoracico standardizzato e con valutazione

Doppler, utilizzando le apparecchiature a disposizione (Vivid E9 - GE Healthcare, Milwaukee - USA).

La valutazione ecografica includeva le proiezioni parasternale asse lungo, parasternale asse corto (a livello della valvola mitrale ed a livello dei muscoli paillari), 4-, 2- e 3- camere e sottocostale con valutazione della variazione respiratoria del calibro della vena cava inferiore (VCI). Lo studio Doppler sia pulsato che continuo è stato effettuato su tutte e quattro le valvole cardiache.

Tutti gli esami sono stati analizzati e revisionati off-line da due operatori indipendenti, non a conoscenza delle caratteristiche cliniche della popolazione in esame.

Le misurazioni specifiche sono state ottenute sulla media di 3-5 cicli cardiaci.

Misurazioni M- e B- mode

Misurazioni M-mode: i diametri sistolico e diastolico del VS, lo spessore del setto interventricolare e della parete posteriore sono stati acquisiti nella proiezione parasternale asse lungo, con paziente in decubito laterale sinistro. Lo spessore parietale in diastole è stato calcolato come il rapporto tra il doppio dello spessore della parete posteriore e il diametro telediastolico del VS²¹. La frazione di eiezione del VS (FEVS) è stata calcolata secondo la regola di Simpson in proiezione apicale 4- e 2- camere.

Le dimensioni telediastoliche del VD sono state valutate secondo le recenti linee guida dell'*American Society of Echocardiography* sulla valutazione del cuore destro nell'adulto. In particolare sono stati misurati in telediastole, attraverso una proiezione apicale 4-camere, i diametri basale, medio e longitudinale. La sonda ecografica è stata allineata al livello della camera VD, con l'obiettivo di ottimizzare le misurazioni. Gli spessori delle pareti del VD sono stati misurati in diastole, preferibilmente dalla proiezione sottocostale usando sia la tecnica M-mode che l'imaging 2D³⁰. Il TAPSE, utilizzato come indice della funzione sistolica longitudinale del VD, è stato calcolato posizionando il cursore dell'M-mode sull'anulus tricuspide nella proiezione apicale 4-camere standard e misurando l'entità dell'escursione in senso longitudinale dell'anulus (in mm) tra la telediastole e la telesistole³¹.

Le misure relative all'AD, sono state ottenute attraverso la proiezione apicale 4-camere, il diametro massimo è stato misurato dalla porzione media della parete libera dell'AD al setto interatriale. L'area dell'AD è stata stimata eseguendo una planimetria in telesistole, seguendo il bordo endocardico, dalla porzione laterale dell'anulus tricuspide al setto ed escludendo l'area compresa tra l'anulus e i lembi valvolari³².

Analisi Color-Doppler

L'entità del rigurgito valvolare è stata studiata attraverso l'imaging Color-Doppler e definita come assente, minima (nei limiti normali), media, moderata o severa. Il flusso diastolico del VS è stato registrato mediante Doppler, in proiezione apicale 4 camere, posizionando il volume campione nel punto di incontro dei lembi valvolari.

Le velocità di picco E ed A (m/sec)²¹ sono state misurate per valutare la funzione diastolica VS.

Con il TD, posizionando il volume campione sul versante settale e laterale dell'anello mitralico, sono state misurate le velocità diastoliche del VS (Em e Am). Per ottenere una misura della funzione miocardica VD, è stata misurata la velocità di picco sistolica (RV S') con il TD, dalla proiezione apicale 4 camere, posizionando il volume campione al livello dell'anulus tricuspide. Poiché questa tecnica utilizza il Doppler, è necessaria una particolare accuratezza nell'ottenere immagini ben allineate al fine di evitare una sottostima delle velocità³².

Valutazione non invasiva della pressione arteriosa polmonare (PAPS) e delle resistenze vascolari

La velocità di picco del rigurgito tricuspide (*tricuspid regurgitant velocity, TRV*) è stata misurata attraverso il profilo del jet di rigurgito tricuspide nelle proiezioni parasternale asse lungo, parasternale asse corto o apicale 4 camere. La velocità transvalvolare maggiore è stata usata per il calcolo della pressione VD. Le raccomandazioni dell'*American Society of Echocardiography* sono state seguite per stimare la pressione AD (*right atrial pressure, RAP*) dagli indici respiratori della VCI³². La PAPS è stata poi calcolata aggiungendo il valore del RAP al gradiente

transtricuspidalico sistolico in accordo con la formula seguente:

$$PAPS = 4V^2 + RAP$$

dove V è la velocità massima del jet di rigurgito tricuspide; la PAPS viene assunta uguale alla pressione VD in assenza di stenosi polmonare e/o ostruzioni all'efflusso VD^{35,36}.

2D-STE

Lo Strain bidimensionale utilizza l'immagine settoriale acquisita in scala di grigio (B-mode) e si basa sull'acquisizione immagine per immagine (*frame-by-frame*) degli speckle, piccoli blocchi di immagini rettangolari con pattern speckle stabile. Per un'adeguata qualità ed attendibilità delle immagini è necessario avere una frequenza di immagini di almeno 30 Hz e nel nostro lavoro sono state utilizzate frequenze comprese tra 60 e 90 Hz per le immagini di routine con scala di grigio.

La proiezione apicale 4 camere (la stessa utilizzata per la misurazione del diametro VD) è stata ottenuta con lo stesso sistema ad ultrasuoni ed usando la stessa sonda ecografica utilizzata per l'ecocardiografia standard. La telesistole è stata scelta come il singolo frame della regione di interesse dall'endocardio all'epicardio che includesse il massimo spessore della parete per il calcolo dello strain. La funzione "Zoom/RES" della macchina ecocardiografica è stata utilizzata per migliorare l'accuratezza delle misure del VD.

Nella proiezione apicale 4-camere, durante la sistole ventricolare, è stata tracciata una regione di interesse a livello dell'interfaccia margine endocardico-cavità endocardica (area cavitaria minima), con approccio *point-and-click*, in modo da ottenere la minima area cavitaria. In seguito è stato generato automaticamente un secondo cerchio concentrico più ampio in prossimità dell'epicardio con una differenza di larghezza di 10 mm. La regione di interesse veniva così ad includere l'intera parete del VD e, attraverso una funzione del software, si otteneva un aumento o una diminuzione della larghezza dei due cerchi

a seconda, rispettivamente, dello spessore maggiore o minore della parete. L'algoritmo di allineamento seguiva l'endocardio dal *frame* di partenza per l'intero ciclo cardiaco. Per quanto riguarda lo strain longitudinale del VD, l'ispessimento miocardico è rappresentato da valori negativi, identificati con il colore rosso; l'assottigliamento miocardico era rappresentato da valori positivi, identificati con il colore blu; il tutto veniva poi correlato alle immagini bidimensionali convenzionali. Il software divideva poi, l'immagine in sei segmenti standard e forniva in automatico un punteggio di rilevamento, che varia da 1.0 a 3.0 unità arbitrarie, simile alla deviazione standard statistica, come segnale della stabilità dello speckle-tracking regionale. Un valore di punteggio di rilevamento <2.5 è stato considerato accettabile, come descritto precedentemente, e correzioni di scarsa importanza sono state fatte per collocare la regione di interesse in regioni con strain maggiore, al fine di migliorare la stabilità del rilevamento. Il processo di rilevamento e di conversione è stato effettuato in modalità off-line attraverso un software dedicato (EchoPAQ PC 2D strain, GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA). Lo strain longitudinale è stato misurato per ogni segmento ed è poi stata calcolata la media per il setto e per la parete laterale del VD. Inoltre, il software ha calcolato lo strain longitudinale globale (GLS) attraverso una media dei valori degli strain regionali misurati lungo tutto il VD^{37,38}.

L'analisi dello strain dell'AD è stata eseguita utilizzando immagini acquisite in proiezione apicale 4 camere, segmento basale della parete laterale dell'AD, prestando attenzione a mantenere al di fuori del volume campione la VC. La regione di interesse è stata ottenuta mediante un approccio *point-and-click* ricalcando a livello dell'interfaccia tra cavità e margine endocardico dalla proiezione 4-camere durante la sistole del VD, quindi un secondo cerchio concentrico di larghezza maggiore veniva automaticamente generato, in prossimità dell'epicardio con una ampiezza prestabilita di 15 mm. La regione di interesse veniva così ad includere per intero la parete dell'AD, e con una funzione del software si poteva allargarne o ridurre l'ampiezza a seconda dello spessore parietale.

Una funzione di imaging automatizzata è stata utilizzata per creare un'immagine parametrica dello strain miocardico lungo il VS. Sono stati misurati i valori dello strain regionale longitudinale di ogni segmento, il software ha successivamente calcolato il valore di GLS facendo una media dei valori segmentari di tutto il VS³⁹.

Emogasanalisi arteriosa

Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad un prelievo arterioso per la valutazione emogasanalitica prima e durante la ventilazione. Per ogni campione sono stati misurati i valori di pH, pCO₂, pO₂, bicarbonati, saturazione dell'ossigeno (SaO₂ o SvO₂), lattati, mediante il Laboratory Blood Gas Analyzer IL1620 utilizzato dalla Pneumologia. pH, pCO₂, pO₂ sono stati direttamente misurati, mentre bicarbonati, lattati, SaO₂ e altri parametri addizionali sono stati derivati matematicamente.

Ventilazione non invasiva (NIV)

Tutti i pazienti sono stati trattati con NIV, mediante maschera o casco, con l'applicazione di PEEP per non meno di 12 ore. Sia l'ecocardiogramma che l'emogasanalisi sono stati effettuati prima e durante la ventilazione.

ANALISI STATISTICA

Tutte le analisi statistiche sono state effettuate utilizzando un pacchetto disponibile a livello commerciale (SPSS Inc., versione 18.0 - Chicago, Illinois, USA). Le variabili sono state presentate come media ±SD. Per stimare le differenze tra i due gruppi (pre e durante la ventilazione) sono state utilizzate l'analisi della varianza (ANOVA) e il test di Newman-Keuls. Sono stati effettuati l'analisi di regressione lineare ed il test di correlazione parziale con il metodo di Pearson per valutare le relazioni dipendenti da una variabile. Per identificare i determinanti indipendenti dello strain miocardico ventricolare e atriale destro e la loro associazione con rilievi clinici ed ecografici è stata effettuata una analisi di regressione lineare secondo il metodo di Cox. Sono state incluse nell'analisi le seguenti variabili: dati clinici [età, sesso, altezza, peso e body mass

index (*BMI*)], indici ecografici standard (diametri del VS, spessore del setto interventricolare, FEVS, diametri del VD, spessore della parete laterale del VD, diametro standard AD, misurazione Doppler del flusso transmitralico e transtricuspidalico, TAPSE e PAPS), indici miocardici (Sm-velocità di picco sistolico del VD valutata al DMI, E/E', strain bidimensionale dell'AD). Le variabili incluse sono state selezionate tenendo conto della loro rilevanza clinica e del loro potenziale impatto sulla funzione VD. La selezione delle variabili è stata effettuata con la regressione logistica multivariabile come un metodo interattivo di eliminazione graduale a ritroso, andando ad escludere ogni volta la variabile con il valore di *p* più alto, in conformità alle statistiche di Wald. L'ipotesi di linearità è stata verificata graficamente attraverso lo studio dei "residui di martingala lineare" dal modello nullo progettato contro le variabili indipendenti. L'ipotesi di linearità sono state soddisfatte. Per verificare che il modello fosse adeguato ai dati è stato usato il test dell'adattabilità di Hosmer-Lemeshow. Il modello è stato anche sottoposto ad un'omologazione con simulazione (200 prove). Al fine di ridurre l'inflazione del tasso di errore Tipo 1 a causa del test multiplo, la significatività statistica è stata definita con un valore bilaterale di $p < 0,01$. È stata effettuata l'analisi della curva della caratteristica operativa del ricevitore (*Receiver operating characteristic ROC*) per selezionare i valori ottimali di cut-off delle misure ecocardiografiche. La riproducibilità delle misurazioni 2D-STE è stata determinata in tutti i soggetti. La variabilità inter ed intra operatore è stata esaminata usando sia le correlazioni two-tailed bivariabili di Pearson sia l'analisi di Bland-Altman. Sono stati riportati i coefficienti di relazione, l'intervallo di confidenza al 95% e gli errori percentuali.

RISULTATI

Caratteristiche cliniche della popolazione di studio

La popolazione in studio era composta da 21 pazienti, le cui caratteristiche demografiche sono mostrate in Tabella 1. Tutti i pazienti presentavano un ritmo sinusale all'ECG. Come già evidenziato da precedenti lavori, la popolazione

di studio è composta prevalentemente da maschi, anziani con BMI aumentato^{1,3,4}. Nella Tabella 2 e 3 sono mostrati, rispettivamente, i fattori di rischio cardiovascolare e la terapia farmacologica assunta dalla popolazione in esame.

MASCHI/FEMMINE (%)	17/4 (56,7/13,3%)
ETÀ (anni)	71,83 ($\pm 11,190$)
PESO (kg)	92,80 ($\pm 20,592$)
ALTEZZA (cm)	165,80 ($\pm 6,483$)
BMI (kg/m²)	33,5533 ($\pm 6,624$)
BMI Body Mass Index	

Tabella 1 – Caratteristiche demografiche della popolazione di studio OSAS

FAMILIARITÀ (n)	7
IPERTENSIONE ARTERIOSA (n)	18
DIABETE MELLITO (n)	4
DISLIPIDEMIA (n)	3
OBESITÀ (n)	8
FUMATORI (n)	5
EX FUMATORI (n)	6

Tabella 2 – fattori di rischio cardiovascolare della popolazione di studio OSAS

ACE-I (n)	9
SARTANICI-ARB (n)	5
BETA-BLOCCANTI (n)	7
ANTIAGGREGANTI (n)	10
CORTICOSTEROIDI (n)	5
BETA-AGONISTI (n)	6
O2 TERAPIA (n)	2
ACE-I Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitor; ARB Angiotensin Receptor Antagonist; O2 Oxygen	

Tabella 3 – Terapia farmacologica assunta dalla popolazione di studio OSAS

Valutazione della funzione VS mediante ecocardiografia Color Doppler standard ed analisi 2D strain

La morfologia del VS è risultata essere comparabile nelle valutazioni eseguite pre- e durante CPAP. In particolare,

non è stata registrata alcuna significativa differenza nelle misure dello spessore del setto e della parete posteriore del VS e del diametro telesistolico VS (Tabella 4).

D'altro canto, la FEVS risultava migliorata durante NIV (FEVS pre 50,14%±1,010, durante 52,71%±1,155, p= 0,022).

Il picco di velocità E valutato con il TD, era aumentato in maniera significativa sia a livello del setto basale che a livello della parete laterale del VS durante NIV (TD parete laterale VS pre 0,07±0,028, durante 0,10± 0,036, p= 0,01; TD setto basale VS pre 0,06±0,028, 0,10±0,024, p= 0,003).

Il GLS VS e lo strain miocardico regionale del VS (parete laterale basale ed apicale e setto basale e apicale) risulta-

vano significativamente migliorati durante la ventilazione (valore medio del 2D-STE del segmento basale della parete laterale VS media pre-ventilazione -7,79 ±4,388%, durante ventilazione -12,79%±6,941, p= 0,873; 2D-STE segmento apicale della parete laterale del VS media pre-ventilazione -10,57%±10,39, durante ventilazione -14,57%±7,501, p= 0,007; 2D-STE del segmento basale del setto del VS media pre-ventilazione -10,50%±4,416, durante ventilazione -14,36%±4,924, p= 0,001; 2D-STE del segmento apicale del setto VS media pre-ventilazione -14,00% ±9,265, durante ventilazione -16,64%±10,035, p= 0,001; 2D-STE GLS VS pre-ventilazione -11,47%± 4,079, durante ventilazione -14,214%±4,1950, p= 0,001) (Figura 1 e 2)

	PRE VENTILAZIONE	DURANTE VENTILAZIONE	P-VALUE
Spessore setto interventricolare (mm)	11,19 (±1,047)	11,56 (±1,031)	0,13
Spessore parete posteriore VS (mm)	10,44 (±1,209)	10,13 (±1,025)	0,980
Diametro telediastolico VS (mm)	47,38 (±4,787)	46,88 (±5,136)	0,157
FE VS (%)	50,14 (±1,010)	52,71 (±1,155)	0,022
Velocità di picco mitralico E (m/s)	0,80 (±0,240)	0,74 (±0,249)	0,92
Velocità di picco mitralico A (m/s)	0,99 (±0,317)	0,97 (±0,278)	0,03
Velocità di picco E VS DT setto basale (m/s)	0,06 (±0,028)	0,10 (±0,024)	0,003
Velocità di picco A DT setto basale (m/s)	0,10 (±0,033)	0,11 (±0,239)	0,426
Velocità di picco E DT parete laterale (m/s)	0,07 (±0,028)	0,10 (±0,036)	0,01
Velocità di picco A DT parete laterale (m/s)	0,08 (±0,032)	0,09 (±0,044)	0,367
PL basale VS media 2D-STE (%)	-7,79 (±4,388)	-12,79 (±6,941)	0,873
PL media VS media 2D-STE (%)	-7,36 (±7,662)	-9,93 (±5,942)	0,339
PL apicale VS media 2D-STE (%)	-10,57 (±10,39)	-14,57 (7,501)	0,007
Setto basale VS media 2D-STE (%)	-10,50 (±4,416)	-14,36 (±4,924)	0,001
Setto medio VS media 2D-STE (%)	-12,21 (±4,758)	-14,36 (±6,097)	0,003
Setto apicale VS media 2D-STE (%)	-14,00 (±9,265)	-16,64 (±10,035)	0,001
2DSTE GLS VS (%)	-11,47 (±4,079)	-14,214 (±4,1950)	0,001

VS VS; FE frazione d'iezione; DT Doppler Tissutale; 2D-STE 2D-Eco speckle-tracking; GLS global longitudinal strain; PL parete laterale

Tabella 4 – Misure ecocardiografiche standard e analisi 2D strain della popolazione di studio pre- e durante la ventilazione

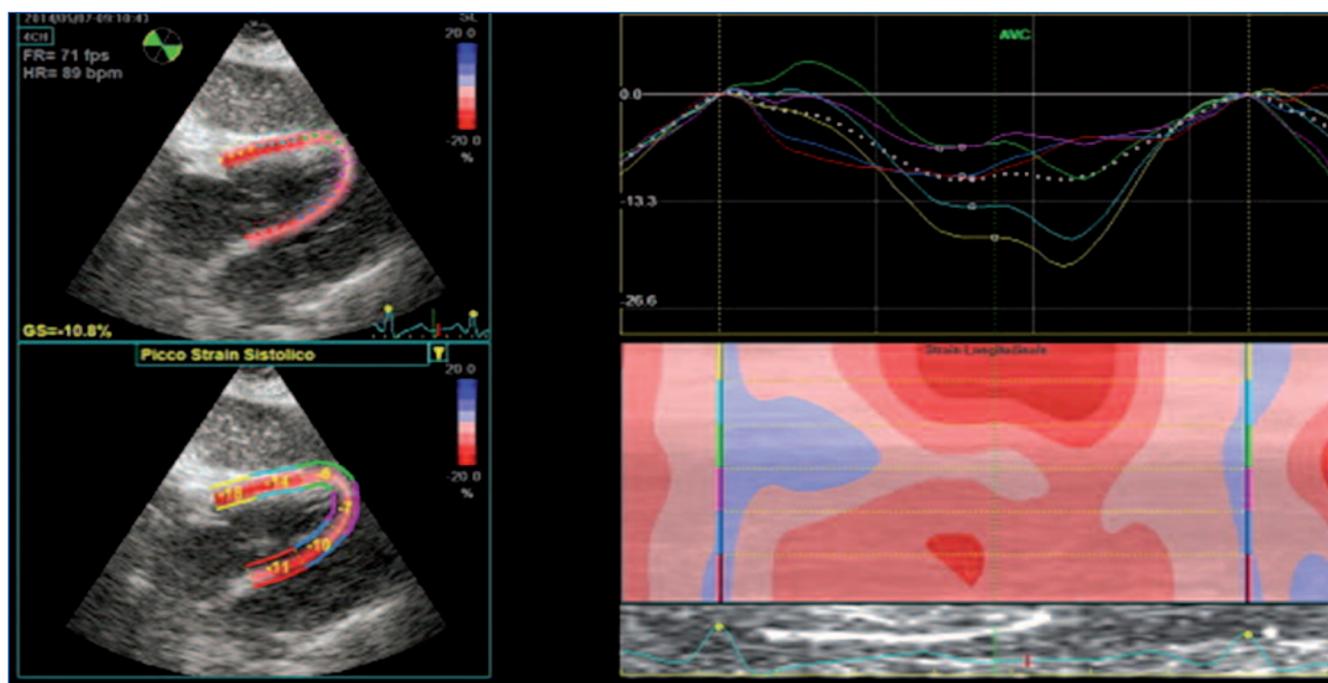


Figura 1 – Global longitudinal strain e strain regionale del VS pre-ventilazione

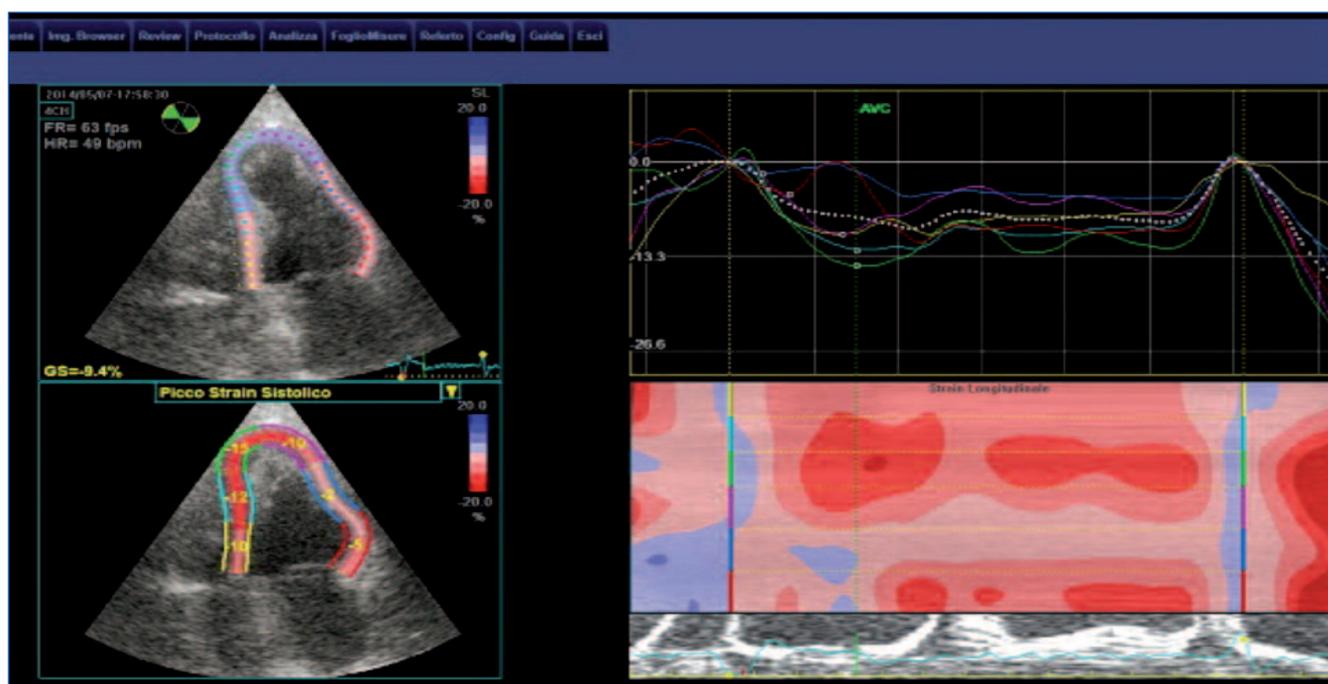


Figura 2 – Global longitudinal strain e strain regionale del VS durante ventilazione

Ecocardiografia standard e analisi 2D strain del VD e dell'AD

Nella popolazione in studio i diametri del VD (anulus e porzione media) erano lievemente aumentati durante la ventilazione (p-value non statisticamente significativo), mentre il diametro longitudinale era sovrapponibile pre-

e durante ventilazione (tabella 5). Inoltre, lo spessore della parete del VD risultava aumentato durante ventilazione (p-value non statisticamente significativo), il diametro della VCI, sia in inspirazione che in espirazione, risultava aumentato durante la ventilazione ($p < 0.005$ e $p < 0.007$ ri-

	PRE VENTILAZIONE	DURANTE VENTILAZIONE	P-VALUE
Diametro VD (4-ch anulus) (mm)	33,79 (±4,543)	34,86 (±3,134)	0,229
Diametro VD (4 ch ventricolo medio) (mm)	30,79 (±5,618)	31,86 (±5,985)	0,160
Diametro long-axis VD (4 camere) (mm)	59,79 (±8,276)	59,14 (±5,628)	0,936
Spessore parete VD (mm)	4,57 (±1,158)	4,00 (±1,038)	0,108
Sm peak velocity VD DT (m/s)	0,15 (±0,037)	0,13 (±0,051)	0,060
Velocità di picco tricuspideale E (m/s)	0,11 (±0,044)	0,17 (±0,277)	0,01
Velocità di picco tricuspideale A (m/s)	0,18 (±0,059)	0,16 (±0,059)	0,089
PL basale VD media 2D-STE (%)	-16,77 (±9,373)	-14,38 (±8,231)	0,005
PL media VD media 2D-STE (%)	-15,54 (±8,724)	-13,38 (±7,366)	0,000
PL apicale VD media 2D-STE (%)	-10,69 (±10,467)	-7,23 (±8,843)	0,062
GLS VD (%)	-13,638 (±5,0394)	-10,923 (±4,8895)	0,0001
Diametro in inspirazione VCI (mm)	11,24 (±4,846)	14,88 (±5,673)	0,005
Diametro in espirazione VCI (mm)	19,31 (±4,644)	22,92 (±7,029)	0,007
TAPSE (cm)	22,64 (±2,550)	20,56 (±3,651)	0,241
TRV (m/s)	2,69 (±0,760)	2,63 (±0,501)	0,001
PAPs (mmHg)	35,79 (±17,329)	39,79 (±12,103)	0,007
Diametro trasverso VD (4 ch) (mm)	39,80 (±5,454)	41,60 (±6,127)	0,653
Area AD (cm ²)	19,28 (±4,606)	21,13 (±4,275)	0,078
PL AD 2D-STE (%)	48,5 (±4,580)	36,9 (±3,816)	0,001

4-ch 4 camere; VD VD; AD AD; TRV Tricuspid Regurgitation Velocity; PL parete laterale; 2D-STE 2D-Eco speckle-tracking;; TAPSE tricuspid annular plane systolic excursion; VCI vena cava inferiore; GLS global longitudinal strain; DT Doppler Tissutale; PAPs pressione arteriosa polmonare stimata

Tabella 5 – Ecocardiografia standard e analisi 2D strain del ventricolo e dell'AD nella popolazione di studio pre e durante la ventilazione

spettivamente), mentre il TAPSE risultava essere ridotto durante ventilazione (p-value non statisticamente significativo).

Mentre il TRV risultava essere comparabile nelle valutazioni pre- e durante ventilazione, la PAPs è risultata essere maggiore durante la ventilazione (PAPs pre-ventilazione 35,79±17,329 mmHg, durante ventilazione 39,79±12,103 mmHg, p= 0,007).

La valutazione Doppler del Sm VD e della velocità di picco A erano leggermente peggiorate durante la ventilazione (p-value non statisticamente significativo) mentre la velocità di picco E risultava essere moderatamente au-

mentata durante ventilazione (p< 0.01).

Il GLS e lo strain regionale del VD (dei segmenti basale, medio e apicale) erano significativamente ridotti durante CPAP (valore medio del 2D-STE del segmento basale della parete libera del VD pre-ventilazione -16,77±9,373%, durante ventilazione -14,38±8,231%, p= 0,005; valore medio del 2D-STE del segmento medio della parete libera del VD pre-ventilazione -15,54±8,724%, durante ventilazione -13,38±7,366%, p= 0,000; valore medio del 2D-STE del segmento apicale della parete libera del VD pre-ventilazione -10,69±10,467%, durante ventilazione -7,23±8,843%, p= 0,062; GLS VD 2D-STE pre-

ventilazione $-13,638 \pm 5,0394\%$, durante ventilazione $-10,923 \pm 4,8895\%$, $p = 0,0001$) (Figure 3 e 4).

Il diametro trasverso e l'area dell'AD sono risultati leggermente aumentati durante la ventilazione (p-value non statisticamente significativo).

Inoltre lo strain della parete libera dell'AD peggiorava durante la ventilazione (2D-STE parete laterale AD pre-ventilazione $48,5 \pm 4,580\%$, durante ventilazione $36,9 \pm 3,816\%$, $p = 0,001$) (Figure 5 e 6).

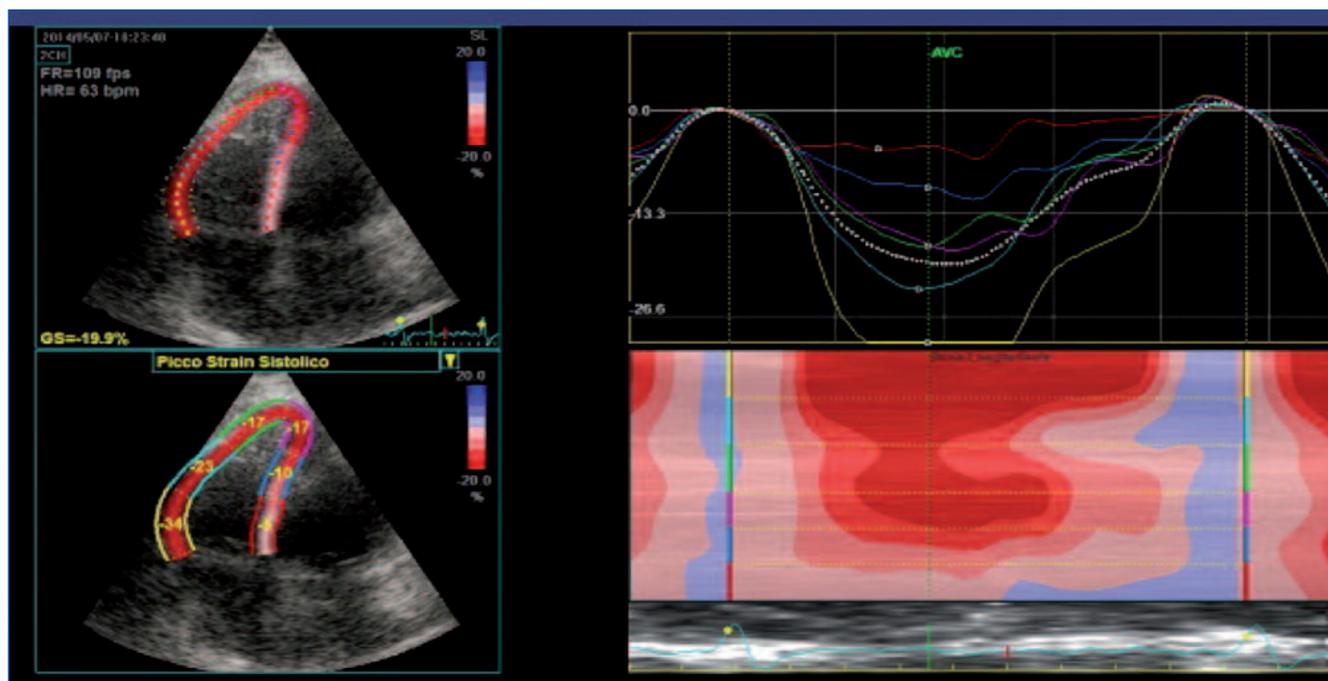


Figura 3 – Global longitudinal strain e strain miocardico regionale del VD pre-ventilazione

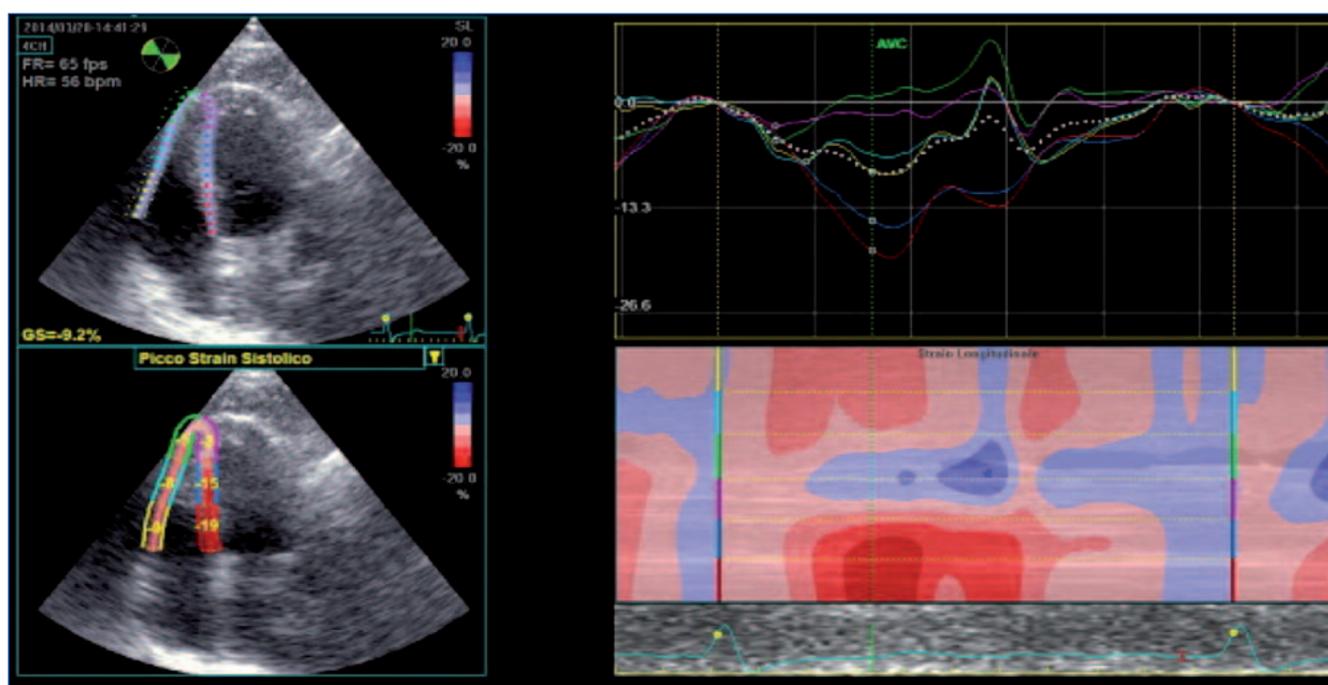


Figura 4 – Global longitudinal strain e strain regionale miocardico del VD durante ventilazione

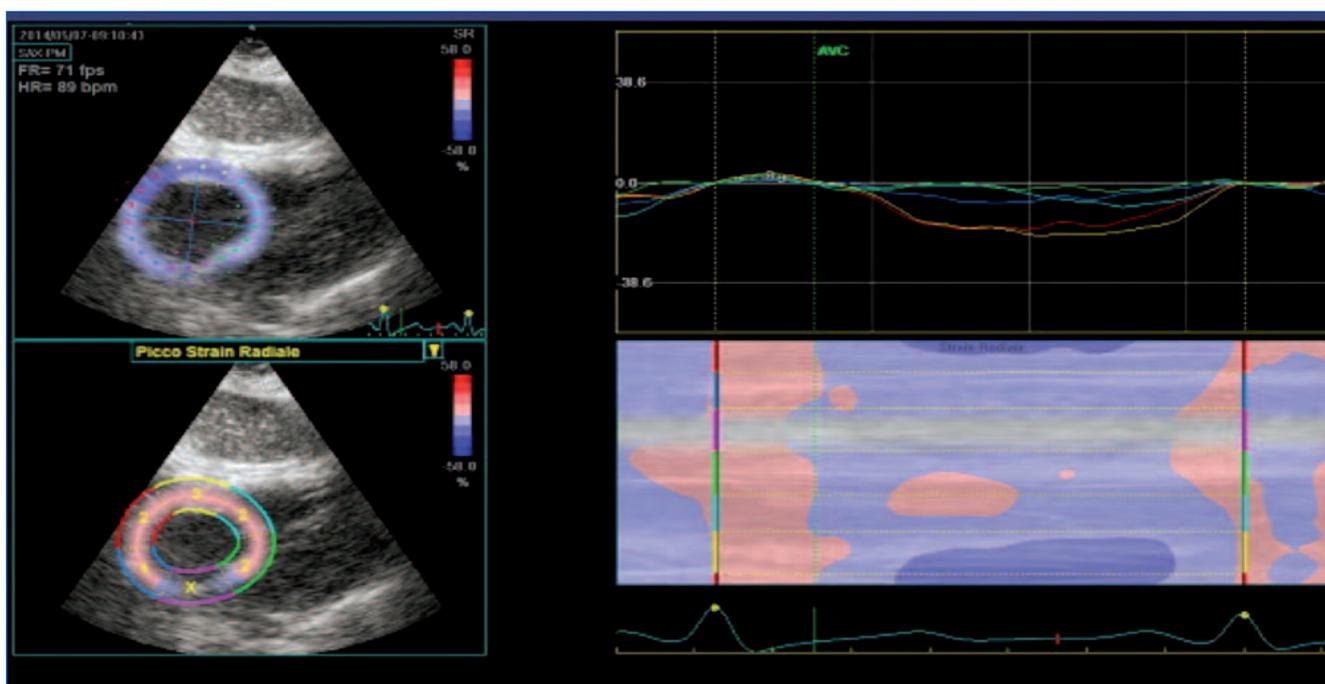


Figura 5 – Strain della parete libera dell'AD pre-ventilazione

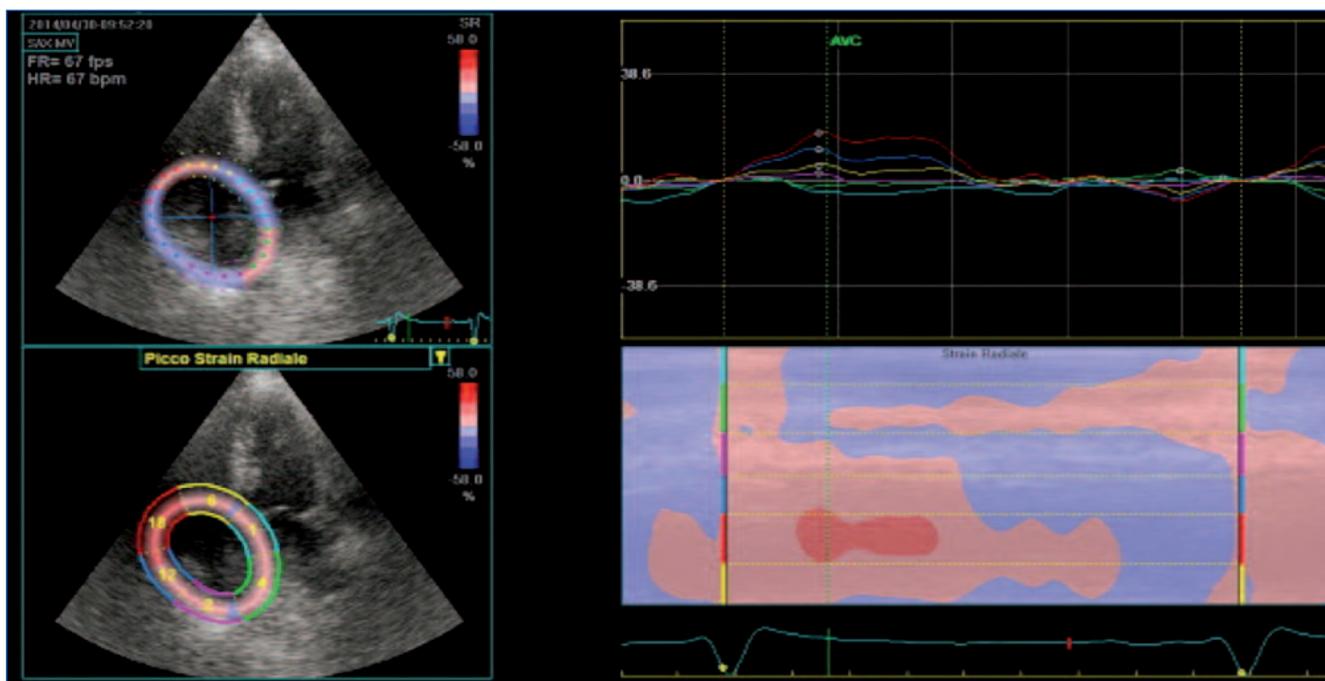


Figura 6 – Strain della parete libera dell'AD durante ventilazione

Emogasanalisi arteriosa

Come mostrato nella Tabella 6, anche i parametri emogasanalitici si modificavano durante la ventilazione.

Il pH (rappresentato dalla concentrazione ematica di ioni H+), risultava più basso in assenza di ventilazione.

La ventilazione migliora la pO_2 e la SAO_2 , mentre riduce la pCO_2 . La NIV inoltre riduce la concentrazione ematica dei lattati e dei bicarbonati.

	PRE VENTILAZIONE	DURANTE VENTILAZIONE	P-VALUE
pH	7,3229 ($\pm 0,14291$)	7,3857 ($\pm 0,05798$)	0,016
pCO ₂ (mmHg)	55,29 ($\pm 9,810$)	51,21 ($\pm 9,882$)	0,008
pO ₂ (mmHg)	52,31 ($\pm 11,003$)	66,08 ($\pm 12,331$)	0,002
sO ₂ (%)	86,56 ($\pm 6,635$)	94,46 ($\pm 2,520$)	0,01
Lattati (mmol/L)	2,13 ($\pm 1,469$)	1,466 ($\pm 0,4881$)	0,001
Bicarbonati (mmol/L)	29,42 ($\pm 6,069$)	28,59 ($\pm 4,776$)	0,002

pH concentrazione di ioni H⁺; pCO₂ pressione parziale di ioni di anidride carbonica; pO₂ pressione parziale di ossigeno; sO₂ saturazione di ossigeno

Tabella 6 – valori dell'emogasanalisi

Correlazioni Univariate degli indici ecocardiografici

2D Speckle-tracking

Il GLS del VD durante la ventilazione è risultato essere correlato alla concentrazione ematica dei lattati pre-ventilazione ($r = 0.45$, $P < 0.01$) (Figura 7), ad una anamnesi positiva per fumo di sigaretta ed al valore della PAPs pre-ventilazione. D'altro canto, è stata evidenziata una correlazione diretta tra il GLS del VS durante NIV e la concentrazione ematica dei lattati pre-ventilazione ($r = 0.38$, $p = 0.05$), con il pH pre-ventilazione ($r = -0.65$, $p = 0.01$) (Figura 8) e ad un'anamnesi positiva per diabete mellito.

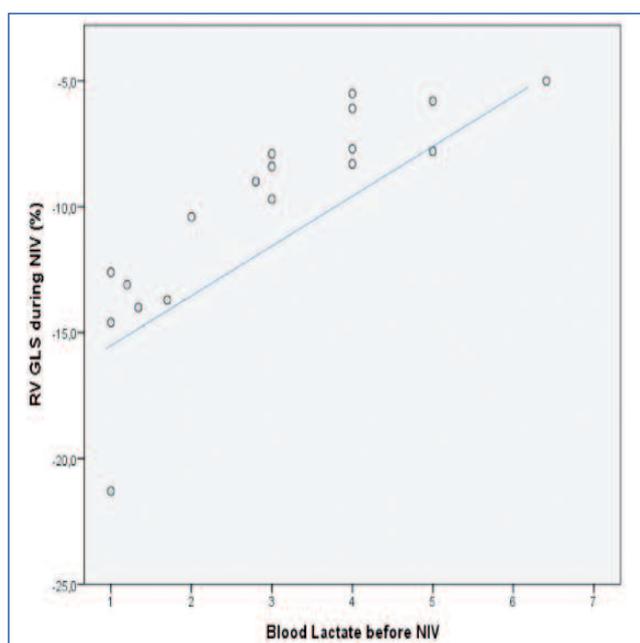


Figura 7 – Correlazione diretta tra il global longitudinal strain del VD durante ventilazione non invasiva e la concentrazione ematica dei lattati pre-ventilazione

Analisi Multivariata

In un'analisi di regressione logistica multipla, dopo correzioni per potenziali fattori determinanti, sono state confermate l'associazione indipendente tra GLS VD e la concentrazione ematica di lattati pre-ventilazione, (b-coefficient nel modello finale 0.63; b-coefficient stimato sulla media di un campione bootstrap 0.38, $p = 0.01$) e la correlazione indipendente tra GLS VS ed il pH pre-ventilazione (b-coefficient stimato sulla media di un campione bootstrap -0.52, $p < 0.01$) ed inoltre con la concentrazione dei lattati pre-ventilazione (b-coefficient stimato sulla media di un campione bootstrap 0.33, $p < 0.05$

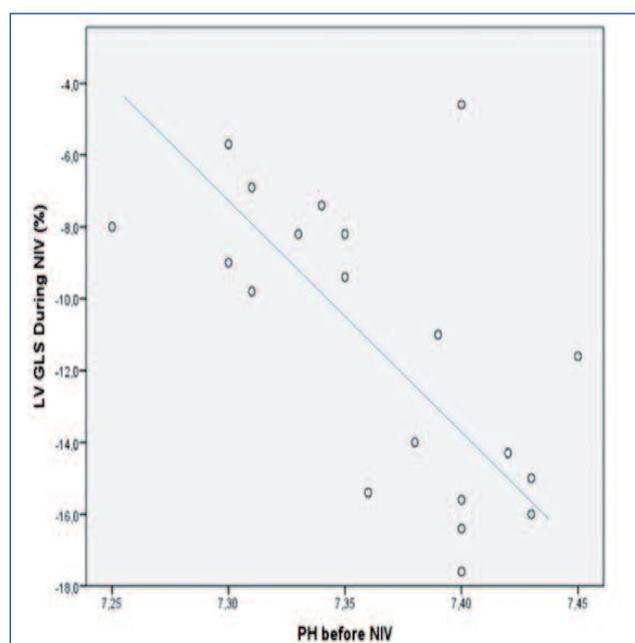


Figura 8 – Correlazione diretta tra il global longitudinal strain del VS durante ventilazione non invasiva ed il pH pre-ventilazione

DISCUSSIONE

Per molti anni considerato “*the forgotten ventricle*”, il VD presenta molteplici difficoltà per una valutazione accurata e riproducibile, a causa della sua forma difficilmente assimilabile ad una figura geometrica regolare^{29,40}.

Diverse tecniche sono state impiegate per lo studio del VD, tra cui l'ecocardiografia tradizionale, la ventricolografia, la scintigrafia e la risonanza magnetica nucleare. L'ecocardiografia transtoracica è la metodica più utilizzata per una valutazione clinica routinaria del VD. Diverse limitazioni intrinseche ne compromettono però l'accuratezza, tra cui una inadeguata visualizzazione della parete libera del VD e una non precisa valutazione della FAC e della FE. Il nostro studio dimostra l'utilità dell'impiego del 2D-STE nello studio del VD e dell'AD nei pazienti con OSAS sottoposti a NIV. Questo è il primo studio nel quale viene valutata la funzione miocardica del VD pre e durante NIV, attraverso l'utilizzo del 2D-STE.

I principali punti del nostro studio sono:

- i. l'ecocardiografia standard e il 2D-STE sono metodiche utili nella valutazione dello studio morfologica e funzionale dell'AD e del VD nei pazienti con OSAS;
- ii. la funzione VS globale migliora durante la NIV;
- iii. il GLS del VS è correlato al valore ematico di pH e dei lattati pre-NIV;
- iv. la funzione dell'AD e del VD peggiorano transitoriamente durante NIV;
- v. il peggioramento del GLS del VD durante NIV è correlato alla concentrazione ematica dei lattati e del pH pre-NIV.

In particolare è stato dimostrato che il peggioramento della funzione cardiaca destra durante NIV con PEEP, è da attribuire all'aumento del post-carico del VD, inoltre è stata dimostrata per la prima volta la correlazione tra la concentrazione ematica dei lattati pre-ventilazione ed il peggioramento del GLS del VD. Al contrario, la funzione VS migliora durante CPAP, probabilmente in relazione alla riduzione del pre-carico e questo miglioramento è correlato sia con la concentrazione ematica dei lattati che con il pH pre-ventilazione.

Tutto ciò suggerisce che pazienti che presentano condizioni cliniche peggiori (evidenziate dal quadro emogasanalitico di pH basso e dall'elevata concentrazione di lattati pre-ventilazione) avranno un miglioramento della funzione VS ed un contestuale peggioramento transitorio della funzione VD durante ventilazione.

Vantaggi della 2D-STE nello studio della funzione VD nei pazienti con OSAS

Precedenti lavori hanno documentato come le più avanzate metodiche ecocardiografiche, come il TD, possano rappresentare utili strumenti aggiuntivi nella valutazione ecografica complessiva del VD, in differenti scenari clinici⁴¹, pur presentando delle importanti limitazioni, come il cattivo allineamento tra il fascio Doppler e le pareti miocardiche. In precedenti lavori, abbiamo dimostrato come sia il TD sistolico del VS (Sm), sia il picco proto-diastolico miocardico (Em) fossero significativamente diminuiti nei pazienti con cardiomiopatia ipertrofica (CMI), in confronto con i valori mostrati dai controlli sententari⁴², sia in confronto ad atleti professionisti⁴³, pur non essendoci significative differenze nei diversi gruppi nella valutazione del TAPSE.

Inoltre, il nostro gruppo ha per primo utilizzato la metodica dell'eco-3D real-time per definire i valori di riferimento del VD ed ha descritto l'effetto a lungo termine di differenti allenamenti sportivi sui parametri clinici, in un ampio gruppo di atleti professionisti⁴⁴.

In questo studio abbiamo, invece, usato l'innovativo 2D-STE, che permette di valutare la deformazione miocardica, rilevando il cambiamento di posizione di markers acustici (speckle patterns) attraverso una scansione planare valutata in 2D e quindi indipendente dall'angolo di incidenza^{37,38,45}.

Funzione miocardica VD nei pazienti con OSAS

La causa della disfunzione diastolica e globale del VD nei pazienti con OSAS non è stata ancora completamente chiarita.

In questi pazienti, la patologia primitiva polmonare, caratterizzata da ripetuti episodi di ipossemia e ipercapnia

prevalentemente notturni, la disfunzione VS, l'aumento dell'attività simpatica e l'ipertensione arteriosa sistemica possono causare la disfunzione VD^{42,46}.

L'uso della NIV mediante CPAP, riduce l'ostruzione a livello delle alte vie respiratorie, riducendo anche gli episodi di ipossia, i risvegli notturni, il russamento notturno, normalizza la saturazione dell'O₂, riduce l'iperattivazione piastrinica, l'attività simpatica, migliora l'apporto di ossigeno al miocardio ed infine riduce la pressione trasmurale ed il post-carico del VS e la pressione arteriosa polmonare.

Nello studio condotto da *Hammerstingl C. et al.*, su pazienti con diversi gradi di OSAS, è stata evidenziata una correlazione significativa tra valori di strain globale e regionale del VD e la severità dell'OSAS; inoltre, è stato inoltre evidenziato un significativo miglioramento della capacità di deformazione miocardica del VD in seguito alla ventilazione con CPAP. I loro dati indicano che la disfunzione apicale del VD potrebbe essere un parametro utile ad individuare in una fase precoce il deterioramento della funzione VD²⁰.

Lo studio condotto da *Nahmias et al.*, ha mostrato un miglioramento della disfunzione VD, nei pazienti obesi con ventilazione cronica mediante CPAP, valutata mediante ventricolografia con radionuclide⁴⁷. Inoltre, *Cloward TV et al.* hanno dimostrato una regressione dell'ipertrofia VS dopo sei mesi di terapia CPAP, mentre nessuna modifica è stata osservata sul volume AD e VD⁷.

Recenti *trials placebo-controlled* hanno rilevato una riduzione di più di 10 mmHg dei valori pressori sistolici e diastolici in seguito al trattamento con CPAP^{48,49}.

Il nostro studio è stato il primo a dimostrare un peggioramento transitorio della funzione VD durante il trattamento con NIV con PEEP, probabilmente correlato ad un aumento del post-carico.

Funzione AD in pazienti con OSAS

In precedenti lavori, abbiamo analizzato la deformazione AD e AS attraverso la metodica 2D-STE. Questo nuovo approccio quantifica la deformazione miocardica, attraverso una scansione piana, quindi in 2D, indipendente

dall'angolo di incidenza, rilevando il cambiamento di posizione di markers acustici (speckle patterns)²⁶⁻²⁸.

Lo strain dell'AS è un indicatore affidabile e preciso delle condizioni strutturali e funzionali dell'AS. In particolare, lo strain di picco sistolico atriale, che corrisponde alla distensione elastica passiva dell'AS durante la sistole ventricolare, può essere utilizzato come indice della funzione di *reservoir* atriale, correlata alla contrazione ventricolare ed al movimento apico-basale del piano atrioventricolare ed è stato dimostrato che una diminuzione dei valori di strain sono correlati ad un peggioramento della funzione AS ed a una progressione rimodellamento⁵⁰⁻⁵².

Analogamente all'analisi sul VD, abbiamo dimostrato il peggioramento della funzione AD durante NIV, correlata probabilmente all'aumento del post-carico.

Concentrazione ematica dei lattati e OSAS

Diversi studi hanno valutato la correlazione tra la concentrazione ematica dei lattati e la NIV mediante CPAP in pazienti con OSAS ma non sono state trovate significative differenze nei due gruppi (pazienti trattati e pazienti non trattati)⁵³.

La correlazione tra concentrazione ematica dei lattati e CPAP è stata studiata anche nei neonati pre-termine sottoposti a procedure di rianimazione alla nascita e non sono state trovate significative differenze in termini di cambiamenti metabolici nel gruppo dei trattati con CPAP rispetto ai non trattati⁵⁴.

Sono stati condotti anche studi sul profilo metabolico, includendo anche i lattati, di pazienti con OSAS trattati con NIV, sottoposti a *stair-climbing test* e non sono state riscontrate differenze significative della concentrazione ematica dei lattati, dopo la terapia con NIV⁵⁵.

Nel nostro studio, per la prima volta abbiamo dimostrato la correlazione tra la concentrazione ematica dei lattati pre-ventilazione e il peggioramento transitorio del GLS del VD durante NIV. D'altro canto, abbiamo dimostrato anche il miglioramento del GLS del VS durante ventilazione e la forte correlazione che esiste tra il GLS del VS e la concentrazione ematica dei lattati e del pH pre-ventilazione.

LIMITI DELLO STUDIO

Il nostro studio presenta diversi limiti. Come già detto, è il primo studio nel quale si valuta la funzione VD in pazienti con OSAS, mediante la tecnica 2D-STE. In particolare, per l'analisi 2D dello strain abbiamo utilizzato il programma EchoPAC fornito da GE HealthHCMare. Poiché non esiste ancora un software 2D-STE specifico per lo studio dello strain del VD, abbiamo applicato il programma per l'analisi dello strain del VS. La fattibilità e la riproducibilità delle misure e delle analisi strain è risultata essere buona, ma in studi futuri, potrebbero essere necessarie delle modifiche nel software che migliorino la capacità di rilevamento degli *speckletracking* nello studio funzionale del VD. Un altro limite dello studio è la mancanza di un *gold standard* nella valutazione della funzione VD. Sebbene siano stati utilizzati in studi precedenti, il TAPSE, il TD e il Tei index, sono necessari altri parametri per correlare i dati ecografici con le misure ottenute mediante metodiche invasive⁴¹.

Analogamente a quanto fatto per il VD, è stato utilizzato il programma 2D-STE per l'analisi del VS, per analizzare lo strain dell'AD. È stato recentemente dimostrato come lo strain AS può essere usato come un indice della funzione di "reservoir" dell'AS^{27,28,50,51}, mentre ciò non è stato validato per l'AD. La riproducibilità dell'analisi di deformazione miocardica dell'AD è risultata essere buona, dal momento che la variabilità sia intra- che inter-osservatori è stata bassa. La valutazione del volume AD è molto difficile non essendoci proiezioni standardizzate ortogonali che permettano di utilizzare effettuare un biplanare apicale del volume AD, né il metodo dell'area-lunghezza né il metodo dei dischi, per calcolare il volume dell'AD, in accordo con studi di minori dimensioni³⁹ e precedenti report⁵⁶, abbiamo utilizzato l'*area index* dell'AD, misura di facile fattibilità e buona riproducibilità.

Altra limitazione dello studio è la mancanza di dati emodinamici. Una valutazione mediante cateterizzazione cardiaca avrebbe permesso di ottenere informazioni più precise sulle pressioni ventricolari e atriali destre.

Inoltre l'ecocardiografia speckle-tracking ha una limitazione intrinseca dovuta al fatto che è dipendente dal frame

rate e dalla risoluzione dell'immagine. Una frequenza bassa determina cambi eccessive variazioni da fotogramma a fotogramma del pattern degli speckle, impedendo la caratterizzazione precisa del movimento regionale del miocardio. Al contrario, una frequenza elevata riduce la densità della linea di scansione che a sua volta riduce la risoluzione grafica. Le frequenze dei fotogrammi (frame-rate) nel nostro studio erano comprese tra 50 e 90 frames/sec; questo valore è più basso della frequenza disponibile con il Doppler Strain, comunque gli indici di funzione dell'AD usati in questo studio non dipendevano dalla differenza del tempo di contrazione.

La nostra analisi si è limitata all'acquisizione dei dati attraverso la proiezione apicale 4 camere, poiché questa è l'unica proiezione che permette di avere informazioni affidabili sulla deformazione longitudinale dell'AD in molti pazienti. Sarebbe stato interessante ottenere informazioni sulla deformazione atriale studiando la cavità atriale per intero. Nel nostro lavoro, lo strain atriale non è stato calcolato dalla proiezione short-axis in quanto la parete atriale risulta essere troppo sottile per essere adeguatamente analizzata da questa proiezione.

Così come accade per il VS, il 2D-STE non è in grado di separare precisamente le componenti sinistre da quelle destre del setto interventricolare, perciò metà degli indici globali possono essere determinati dalla funzione settale. Nel nostro studio, così come in precedenti lavori⁵⁷, abbiamo valutato la deformazione della parete libera dell'VD e il coinvolgimento globale e regionale del VD sono risultati comparabili.

Infine, il ridotto campione ha limitato la nostra possibilità di trarre conclusioni definitive riguardo la deformazione VD in un sottoinsieme di pazienti selezionati. Difatti, sarebbe stato interessante studiare la funzione cardiaca destra in pazienti in condizioni cliniche acute (come alcuni dei pazienti esclusi dallo studio, deceduti prima di iniziare la ventilazione non invasiva) e valutare la sua correlazione con le condizioni pre e durante ventilazione. Sarebbe stato inoltre interessante studiare la correlazione tra le diverse modalità di NIV (con differenti valori di pressione) e le diverse risposte del VD e dell'AD.

CONCLUSIONI

Questo studio ha dimostrato per la prima volta che la metodica dello speckle-tracking applicato ad immagini acquisite in 2D in scala di grigi, rappresenta una tecnica non invasiva, fattibile e promettente per lo studio della funzione VD in pazienti con OSAS durante NIV.

Inoltre, questo è il primo studio nel quale è stato dimostrato, mediante la tecnica 2D-STE il peggioramento transitorio della funzione VD durante NIV, probabilmente dovuto all'aumento del post-carico.

Il nostro studio dimostra non solo che il GLS VD peggiora durante NIV, ma anche che il GLS del VD è peggiore se la concentrazione dei lattati ematici pre-ventilazione è più alta.

La funzione VS globale, d'altro canto, risulta migliorare durante CPAP verosimilmente per la riduzione del pre-carico. Inoltre il miglioramento del GLS del VS è maggiore quando la concentrazione ematica di lattati pre-ventilazione è alta e i valori di pH sono bassi. Questo suggerisce che condizioni cliniche peggiori, caratterizzate da bassi valori di pH e alte concentrazioni ematiche di lattati, possono predire una compromissione transitoria del cuore destro e un miglioramento della funzione VS.

BIBLIOGRAFIA

- American Sleep Disorders Association: International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and Coding Manual, revised. Rochester, MN: American Sleep Disorders Association, 1997:177–180
- Bayram NA, Ciftci B, Bayram H, et al. Effects of Continuous Positive Airway Pressure Therapy on Right Ventricular Function Assessment by Tissue Doppler Imaging in Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Echocardiography* 2008; 25.10: 1071–1078
- Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 154:1217–1239
- Leung RS, Bradley TD. Sleep apnea and cardiovascular disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:2147–2165
- Phillips B. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease. *Sleep Med Rev* 2005; 9:131–140
- Haruki N, Takeuchi M, Kanazawa Y, et al. Continuous positive airway pressure ameliorates sleep-induced subclinical left ventricular systolic dysfunction: demonstration by two-dimensional speckle-tracking echocardiography. *Eur J Echocardiogr*. 2010; 11.4: 352–358
- Cloward TV, Walker JM, Farney RJ, et al. Left Ventricular Hypertrophy Is a Common Echocardiographic Abnormality in Severe Obstructive Sleep Apnea and Reverses With Nasal Continuous Positive Airway Pressure. *Chest* 2003- 124.2: 594–601.
- Butt M, Dwivedi G, Shantsila A, et al. Left Ventricular Systolic and Diastolic Function in Obstructive Sleep Apnea Impact of Continuous Positive Airway Pressure Therapy. *Circ Heart Fail* 2012; 5.2:226–33
- Dursunoglu N, Dursunoglu D, Ozkurt S, et al. Effects of CPAP on right ventricular myocardial performance index in obstructive sleep apnea patients without hypertension. *Respir Res* 2006, 7.1: 22
- 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, 169.3: 361–366
- Steiner S, Schwartzkopff B, Strauer BE, et al. Sleep apnea: significance in patients with heart failure: pathophysiology, diagnosis and therapy. *Dtsch Med Wochenschr* 2005; 130: 1–5
- Steiner S, Schannwell CM, Strauer BE: Left Ventricular Response to Continuous Positive Airway Pressure: Role of Left Ventricular Geometry. *Respiration* 2008; 76.4: 393–397
- Tkacova R, Rankin F, Fitzgerald FS, et al: Effects of Continuous Positive Airway Pressure on Obstructive Sleep Apnea and Left Ventricular Afterload in Patients With Heart Failure. *Circulation* 1998; 98.21:2269–2275
- Koga S, Ikeda S, Nakata T, et al: Effects of Nasal Continuous Positive Airway Pressure on Left Ventricular Concentric Hypertrophy in Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Intern Med*. 2012; 51.20:2863–2868.
- Doherty LS, Kiely JL, Swan V, et al: Long-term effects of nasal continuous positive airway pressure therapy on cardiovascular outcomes in sleep apnea syndrome. *Chest* 2005; 127.6: 2076–2084
- Salerno G, D'Andrea A, Bossone E, et al: Association between right ventricular two-dimensional strain and exercise capacity in patients with either idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy. *J Cardiovasc Med* 2011; 12.9:625–634
- Altekin RE, Karakas MS, Yanikoglu A, et al: Determination of right ventricular dysfunction using the speckle tracking echocardiography method in patients with obstructive sleep apnea. *Cardiol J*. 2012; 19.2:130–139.
- D'Andrea A, Riegler L, Golia E, et al: Range of right heart measurements in top-level athletes: the training impact. *International journal of cardiology* 2013; 164.1: 48–57
- Foale RA, Nihoyannopoulos P, McKenna W. Echocardiographic measurement of normal adult right ventricle. *Br Heart J* 1986;56:33–44
- Hammerstingl C, Schueler R, Wiesen M, et al: Impact of Untreated Obstructive Sleep Apnea on Left and Right Ventricular Myocardial Function and Effects of CPAP Therapy. *PLoS one* 2013; 8.10:e76352
- Lang RM, Bierig M, Devereux RB et al. Chamber Quantification Writing Group; American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee; European Association of Echocardiography. Recommendations for chamber quantification: A report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber

- Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*, 2005; 18: 1440–1463
22. Bustamante-Labarta M, Perrone S, De La Fuente RL, et al: Right atrial size and tricuspid regurgitation severity predict mortality or transplantation in primary pulmonary hypertension. *J Am Soc Echocardiogr* 2002;15:10:1160–1164.
 23. Cioffi G, de Simone G, Mureddu G, et al: Right atrial size and function in patients with pulmonary hypertension associated with disorders of respiratory system or hypoxemia. *Eur J Echocardiogr* 2007;8:5:322–331.
 24. D'Andrea A, Riegler L, Nunziata L, et al: Right heart morphology and function in heart transplantation recipients. *Journal of Cardiovascular Medicine* 2013; 14:9:648–658.
 25. Saraiva RM, Demirkol S, Buakhamsri A, et al: Left atrial strain measured by two-dimensional speckle tracking represents a new tool to evaluate left atrial function. *Journal of the American Society of Echocardiography. J Am Soc Echocardiogr*. 2010; 23:2:172–180
 26. D'Andrea A, Scarafilo R, Riegler L, et al: Right atrial size and deformation in patients with dilated cardiomyopathy undergoing cardiac resynchronization therapy. *Eur J Heart Fail*. 2009, 11:12:1169–1177
 27. D'Andrea A, Caso P, Romano S, et al: Association between left atrial myocardial function and exercise capacity in patients with either idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy: a two-dimensional speckle strain study. *Int J Cardiol* 2009;132:3:354–363
 28. D'Andrea A, Caso P, Romano S, et al: Different effects of cardiac resynchronization therapy on left atrial function in patients with either idiopathic or ischaemic dilated cardiomyopathy: a two-dimensional speckle strain study. *Eur Heart J* 2007;28:22:2738–2748
 29. D'Andrea A, Caso P, Bossone E., et al: Right ventricular myocardial involvement in either physiological or pathological left ventricular hypertrophy: an ultrasound speckle-tracking two-dimensional strain analysis. *Eur J Echocardiogr*. 2010;11(6):492–500.
 30. Pelliccia A, Maron BJ, Spataro A, et al: The upper limit of physiologic cardiac hypertrophy in highly trained elite athletes. *N Engl J Med* 1991;324:295–301.
 31. Kaul S, Tei C, Hopkins JM, et al: Assessment of right ventricular function using two dimensional echocardiography. *Am Heart J*. 1984;107(3):526–531
 32. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:685–713
 33. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, et al; 2006 Writing Committee Members; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force. 2008 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2008;118(15):e523–661
 34. Nagueh SF, Sun H, Kopelen HA, et al: Hemodynamic determinants of the mitral annulus diastolic velocities by tissue Doppler. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(1):278–285
 35. Abbas AE, Fortuin FD, Schiller NB, et al: A simple method for noninvasive estimation of pulmonary vascular resistance. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(6):1021–7
 36. Mahapatra S, Nishimura RA, Oh JK, et al: The prognostic value of pulmonary vascular capacitance determined by Doppler echocardiography in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Am Soc Echocardiogr*. 2006; 19(8):1045–1050
 37. Korinek J, Kjaergaard J, Sengupta PP et al: High spatial resolution speckle tracking improves accuracy of 2-dimensional strain measurements: an update on a new method in functional echocardiography. *Am Soc Echocardiogr* 2007;20:165–70
 38. Dalen H, Thorstensen A, Aase SA et al Segmental and global longitudinal strain and strain rate based on echocardiography of 1266 healthy individuals: the HUNT study in Norway. *European Journal of Echocardiography* 2010;11(2):176–183
 39. D'Andrea A, Caso P, Scarafilo R, et al: Effects of global longitudinal strain and total scar burden on response to cardiac resynchronization therapy in patients with ischaemic dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2009;11:58–67.
 40. Rigolin VH, Robiolo PA, Wilson JS, et al: The forgotten chamber: the importance of the right ventricle. *Cathet Cardiovasc Diagn*. 1995; 35(1):18–28.
 41. Gondi S, Dokainish H. Right ventricular tissue Doppler and strain imaging: ready for clinical use? *Echocardiography* 2007;24:522–32. 36.
 42. Severino S, Caso P, Cicala S, et al. Involvement of right ventricle in left ventricular hypertrophic cardiomyopathy: analysis by pulsed tissue imaging. *Eur J Echo* 2000;1:281–8.
 43. D'Andrea A, Caso P, Severino S et al. Different involvement of right ventricular myocardial function in either physiologic or pathologic left ventricular hypertrophy: a Doppler tissue study. *J Am Soc Echocardiogr* 2003; 16:154–61.
 44. D'Andrea A, Riegler L, Morra S, et al. Right ventricular morphology and function in top-level athletes: a three-dimensional echocardiographic study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2012 Dec;25(12):1268–76.
 45. Yang HS, Mookadam F, Warsame TA, et al. Evaluation of right ventricular global and regional function during stress echocardiography using novel velocity vector imaging. *Eur J Echocardiogr* 2009. Published online ahead of print 28 November.
 46. Galderisi M, Severino S, Caso P, et al: Right ventricular myocardial diastolic dysfunction in different kinds of cardiac hypertrophy: Analysis by pulsed Doppler tissue imaging. *Ital Heart J* 2001;2:912–920.
 47. Nahmias J, Liao R, Karetzky M: Right ventricular dysfunction in obstructive sleep apnoea: Reversal with nasal continuous positive airway pressure. *Eur Respir J* 1996;9:945–951.
 48. Faccenda JF, Mackay TW, Boon NA, et al.: Randomized placebocontrolled trial

- of continuous positive airway pressure on blood pressure in the sleep apnea-hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 163(2):344-8.
49. Becker HF, Jerrentrup A, Ploch T, et al: Effect of nasal continuous positive airway pressure treatment on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2003, 107(1):68-73.
50. Di Salvo G, Caso P, Lo Piccolo R, et al. Atrial myocardial deformation properties predict maintenance of sinus rhythm after external cardioversion of recent-onset lone atrial fibrillation: a color Doppler myocardial imaging and transthoracic and transesophageal echocardiographic study. *Circulation* 2005;112:387-395.
51. Di Salvo G, Drago M, Pacileo G et al. Atrial function after surgical and percutaneous closure of atrial septal defect: a strain rate imaging study. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:930-933.
52. Sirbu C, Herbots L, D'hooge J, et al. Feasibility of strain and strain rate imaging for the assessment of regional left atrial deformation: a study in normal subjects. *Eur J Echocardiogr* 2006;7:199-208.
53. Cooper BG, White JE, Ashworth LA et al. Hormonal and metabolic profiles in subjects with obstructive sleep apnea syndrome and the acute effects of nasal continuous positive airway pressure (CPAP) treatment. *Sleep*. 1995 Apr;18(3):172-9.
54. Duerden EG, Brown-Lum M, Chau V et al. Resuscitation intensity at birth is associated with changes in brain metabolic development in preterm neonates. *Neuroradiology*. 2013;55 Suppl 2:47-54.
55. Walterspacher S, Walker DJ, Kabitz HJ et al. The effect of continuous positive airway pressure on stair-climbing performance in severe COPD patients. *COPD*. 2013;10(2):193-9.
56. Raymond RJ, Hinderliter AL, Willis PW, et al. Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:1214-1219
57. D'Andrea A, Salerno G, Scarafilo R, et al. Right ventricular myocardial function in patients with either idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy without clinical sign of right heart failure: effects of cardiac resynchronization therapy. *Pacing Clin Electrophysiol* 2009;32: 1017-29.

Impiego di farmaci anti-aggreganti piastrinici in previsione di chirurgia non cardiaca nei pazienti già sottoposti a interventistica coronarica

On the use of anti-platelet drugs in patients with previous percutaneous coronary intervention undergoing non-cardiac surgery

Cesare de Gregorio

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale. Unità Operativa di Cardiologia. Azienda Ospedaliera Universitaria di Messina.

Indirizzo per corrispondenza, e-mail: cdegregorio@unime.it

RIASSUNTO

In questo commento editoriale vengono sintetizzate alcune recenti evidenze sull'uso della terapia antiaggregante piastrinica nei pazienti sottoposti a terapia interventistica coronarica in previsione di un intervento chirurgico non cardiaco. Recenti evidenze suggeriscono l'opportunità che la terapia aspirinica sia mantenuta durante molte procedure chirurgiche, specialmente nei pazienti ad alto rischio trombotico a basso-medio rischio emorragico.

SUMMARY

This commentary deals with recent literature evidence about the use of anti-platelet drugs in patient with recent coronary stenting undergoing noncardiac surgery. Nowadays, there is wide agreement about the need for maintaining aspirin in the course of several non-cardiac surgical procedures, especially in patients at a higher thrombotic risk and low or intermediate bleeding risk.

INTRODUZIONE

Nella pratica clinica di ogni giorno tutti i Cardiologi, sia che operino sul territorio che in ospedale, sono spesso chiamati ad esprimere un giudizio specialistico sulla necessità di interrompere la somministrazione di farmaci anti-aggreganti piastrinici in previsione di un intervento chirurgico, anche se trattasi di una semplice estrazione dentale. Pur affidando le loro decisioni alle linee-guida vigenti, a volte si innescano contraddittori con i Colleghi di chirurgia generale, ortopedia, odontoiatria, chirurgia toracica o altre branche che, agli occhi del paziente, fanno apparire il mondo della medicina (e il nostro operato) quanto mai impreciso e opinabile. In questo brevissimo articolo cercherò di focalizzare le evidenze scientifiche attuali, partendo dalla pubblicazione su *Eurointervention*, il 20 maggio 2014, di un documento di consenso a firma Roberta Rossini et al ⁽¹⁾, che ha messo insieme esponenti di varie Società Cardiologiche, Chirurgiche e Anestesiologiche.

logiche allo scopo di fornire indicazioni pratiche nei pazienti con precedente/recente angioplastica coronarica (PTCA). In realtà, un documento molto simile era già stato presentato sul *Giornale Italiano di Cardiologia* nel 2012⁽²⁾, ma senza diffusione internazionale, e soprattutto senza essere condiviso da Società Scientifiche non cardiologiche, coinvolte invece nella stesura del 2014. Al consenso hanno partecipato, infatti, SICI-GISE (Società Italiana di Cardiologia Interventistica ed Elettrostimolazione), ANMCO (Ass. Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri), ACOI (Associazione Chirurghi Ospedalieri Italiani), SIC (Società Italiana di Chirurgia), SIC-CH (SIC-Cardiochirurgia), SIC-VE (SIC-Chirurgia Vascolare), SIAARTI (Società It. Anestesia e Rianimazione), SLC (Soc. Lombarda di Chirurgia), SIC-MF (SIC-Maxillo-facciale), SIC-PRE (SIC-Chirurgia Plastica), SIC-T (SIC-Toracica), SIU (Soc. It. Urologia), SIOT (Soc. It. Ortopedia), SidP (Soc. It. Periodontologia), FISMAD (Società Lombarda di Malattie Digestive), AOGOI (Ass. Lombarda di Ginecologia e Ostetricia), SOL (Società Lombarda di Oftalmologia). L'articolo, che raccomandiamo di consultare (ma esiste già l'applicazione per telefonia mobile), fornisce una dettagliata lista di interventi e procedure chirurgiche, anche cardiocirurgiche, con indicazione specifica al mantenimento o sospensione della anti-aggregazione piastrinica, specie se attuata con associazione di aspirina (ASA) e tienopiridine. L'indicazione è frutto di una "valutazione pesata" del bilancio tra rischio di trombosi (RT) dello stent e rischio emorragico (RE).

A proposito di quest'ultimo, gli autori sottolineano il fatto che pochi studi hanno confrontato, in maniera scientificamente incontestabile, l'incidenza di emorragie in pazienti trattati con o senza ASA durante o dopo chirurgia^(3,4).

Un dato che emerge è che l'ASA sembra incrementare il RE di circa il 50%, ma non è chiaro se questo incremento sia dovuto al farmaco di per sé o alla presenza di patologie concomitanti⁽²⁻⁶⁾. D'altra parte, la sospensione o interruzione dell'ASA è gravata da "rebound trombogeno" scarsamente contrastato dalla terapia anti-coagulante con eparina a basso peso molecolare (EBPM) usualmente prescritta in sostituzione^(5,6).

RISCHIO TROMBOTICO POST POBA O STENTING

Nella Tabella 1, riportiamo la classificazione prodotta da Rossini et al⁽¹⁾ del RT nei pazienti che hanno subito PTCA + stenting o semplicemente angioplastica (POBA). Come prevedibile, il RT intra-stent va scemando man mano che ci si allontana dalla data della procedura, ma bisogna tener presente che contestualmente sale il rischio di re-stenosi non trombotica.

	BASSO	INTERMEDIO	ALTO
dopo PCI (BMS)	> 6 mesi	da 1 a 6 mesi	< 1 mese
dopo PCI (DES)	> 12 mesi	da 6 a 12 mesi	< 6 mesi
dopo PCI complessa (DES)		> 12 mesi	< 12 mesi
dopo POBA	> 4 sett	da 2 a 4 sett	< 2 sett

Tabella 1 – Rischio trombotico. Modificata da⁽¹⁾. BMS, stent metallico; DES, stent medicato; PCI, angioplastica coronarica; POBA, dilatazione con pollone senza stenting

RISCHIO EMORRAGICO

Anche il rischio emorragico viene suddiviso in tre categorie sulla base di studi pubblicati in passato e del parere fornito dagli esperti nel settore⁽⁶⁻¹⁰⁾.

Le ultime linee-guida, americane⁽¹¹⁾ ed europee⁽¹²⁾, sottolineano la difficoltà di risolvere alcune controversie nelle indicazioni operative, spesso redatte senza trovare un vero *agreement* tra Cardiologi, Chirurghi ed Anestesisti. Questo accordo, invece, sembra essere stato raggiunto nel lavoro di Rossini et al⁽¹⁾, sebbene alcune delle Società Scientifiche firmatarie siano "regionali" e non nazionali. Sino al 2013, in realtà, non era neanche disponibile un'attenta classificazione del RE in base alla tipologia di intervento chirurgico, e soprattutto non vi erano indicazioni "tailored" sulla tempistica della sospensione degli anti-aggreganti.

In questo lavoro, invece, vengono fornite specifiche indicazioni, ampiamente dettagliate, per molti interventi chirurgici e procedure invasive. Per brevità presentiamo solo una tabella riassuntiva (tabella 2) di alcune di queste procedure e delle indicazioni alla prosecuzione/sospensione della terapia anti-aggregante.

RE	RT →	BASSO	INTERMEDIO	ALTO
CARDIOCHIRURGIA				
↓				
■	MINITORACOTOMIA, TAVI (approccio apicale), BYPASS AC (off-pump o in-pump), SOST VALVOLARE	ASA = continua TIENO = stop	ASA = continua TIENO = stop	ASA = continua TIENO = stop
■	REINTERVENTO, ENDOCARDITI, BYPASS AOC DOPO PCI INEFFICACE, DISSEZIONE AORTICA	ASA = continua TIENO = stop	ASA = continua TIENO = stop	ASA = continua TIENO = stop
CHIRURGIA GENERALE				
■	ERNIOPLASTICA, CHIR PLASTICA, COLECISTECTOMIA, APPENDICECTOMIA, CHIR MAMMARIA	ASA = continua TIENO = stop	ASA = continua TIENO = stop	ASA = continua TIENO = stop
■	EMORROIDECTOMIA, SPLENECTOMIA, GASTRECTOMIA, CHIR OBESITA', TIROIDECTOMIA, CHIR RETTALE	ASA = continua TIENO = stop	ASA = continua TIENO = stop	ASA = continua TIENO = stop
■	RESEZIONE EPATICA, DUODENO-CEFALOPANCREATECTOMIA	ASA = stop TIENO = stop	ASA = continua TIENO = stop	ASA = continua TIENO = stop
OCULISTICA				
■	INIEZIONE INTRAVITREALE, CATARATTA, ANESTESIA PERIBULBARE	ASA = continua TIENO = stop	ASA = continua TIENO = stop	ASA = continua TIENO = stop
■	VITRECTOMIA, TRABECOLECTOMIA	ASA = continua TIENO = stop	ASA = continua TIENO = stop	ASA = continua TIENO = stop
ODONTOIATRIA				
■	TERAPIA PERIDONTALE (incluso SCALING SOPRAGENGIVALE), TERAPIA ENDODONTALE, POSIZIONAMENTO RUBBER DAM	ASA = continua TIENO = continua	ASA = continua TIENO = continua	ASA = continua TIENO = continua
■	CHIR PERIDONTALE, ESTRAZIONE DENTALE, CHIR RICOSTRUTTIVA, IMPIANTOLOGIA	ASA = continua TIENO = continua	ASA = continua TIENO = continua	ASA = continua TIENO = continua
NEUROCHIRURGIA				
■	CHIR SPINALE (ERNIA DISC, LAMINECTOMIA NO ATRODESI), CHIR ENDOCRANICA (DER VENTR EST, POSIZ CATETERE PER MONIT PRESS INTRACR, POSIZ RESERVOIR INTRACRANICO)	ASA = stop TIENO = stop	ASA = continua ^o TIENO = stop	ASA = continua ^o TIENO = stop
■	CHIR SPINALE (ERNIA DISCALE CON LAMINECTOMIA > 2 SPAZI, ARTRODESI), CRIR INTRACRANICA (SHUNT VENTR-PERITONEALE, RIMOZ LESIONI EXTRADURALI)	ASA = stop TIENO = stop	ASA = continua ^s TIENO = stop	ASA = continua ^s TIENO = stop
■	CHIR SPINALE O INTRACRANICA (EMORRAGIA INTRACR, TUMORI CEREBRALI)	ASA = stop TIENO = stop	ASA = stop TIENO = stop	ASA = stop TIENO = stop
UROLOGIA				
■	CISTOSCOPIA FLESSIBILE, CATETERIZZAZIONE URETERALE, URETEROSCOPIA	ASA = continua TIENO = stop	ASA = continua TIENO = continua	ASA = continua TIENO = continua
■	BIOPSIA PROSTATICA, ORCHIECTOMIA, CIRCONCISIONE	ASA = continua TIENO = stop	ASA = continua TIENO = stop	ASA = continua TIENO = stop
■	NEFRECTOMIA (PARZ, RADICALE), NEFROSTOMIA P _c , LITOTRIPSIA P _c , CISTECTOMIA, PROSTATECTOMIA RADICALE, TURP, TURPT, PENECTOMIA, ORCHIECTOMIA PARZIALE	ASA = stop TIENO = stop	ASA = continua TIENO = stop	ASA = continua TIENO = stop

Tabella 2 – Indicazioni specifiche in alcune procedure chirurgiche. Modificato da ⁽¹⁾. RE, rischio emorragico; RT, rischio trombotico. ^aValutare sempre se la chirurgia è posticipabile. ^oAnche in caso di intervento urgente per emorragia e/o edema cerebrale e/o ^sAnche in caso di urgenze post-traumatiche spinali o cerebrali

TEMPISTICA DELL'INTERRUZIONE DELLA TERAPIA

Un argomento altrettanto controverso, peraltro spesso affidato ad un certo empirismo della pratica clinica quotidiana, è la tempistica della sospensione dei farmaci anti-aggreganti e della successiva ripresa. Sulla scorta di stu-

di precedenti, metanalisi e casi-controllo, il documento di consenso indica che le *tienopiridine* vadano quasi sempre sospese prima di un intervento chirurgico e che l'ASA vada invece mantenuta quasi in tutti i casi ad eccezione degli interventi al altissimo RE, e comunque pon-

FARMACO	SE CONSIGLIATA, SOSPENSIONE	RIPRESA TRATTAMENTO (DOSAGGIO)
Aspirina (ASA)	5 giorni prima	1-3 giorni dopo (300 mg)
Tienopiridine	5 giorni prima	1-3 giorni dopo (dose carico)
Prasugrel	7 giorni prima	1-3 giorni dopo (dose carico)

Tabella 3 – Tempistica per la sospensione/ripresa della terapia anti-aggregante piastrinica (in pazienti con stenting coronarico). Bibliografia di riferimento: vedi testo)

derata da caso a caso ^(1,2). Nella tabella 3 forniamo le indicazioni alla tempistica della sospensione e della successiva ripresa dei farmaci anti-aggreganti. Per quanto concerne le *tienopiridine* le evidenze suggeriscono che il timing ottimale della sospensione del farmaco prima dell'intervento chirurgico sia di 5 giorni ^(5,6,11-13), ma può essere necessario aumentarlo a 7 giorni per il prasugrel, essendo questo gravato da un maggior RE ⁽¹⁴⁾.

TERAPIA ASPIRINICA IN ALTRE CONDIZIONI O IN PREVENZIONE PRIMARIA

Un argomento altresì importante, sebbene non inerente questa breve sintesi dedicata ai pazienti con stenting coronarico, è il management della terapia con ASA in pazienti che hanno effettuato un intervento chirurgico di rivascularizzazione miocardica mediante bypass aorto-coronarico. Un elevato rischio peri-operatorio di eventi maggiori è stato riportato dopo sospensione dell'ASA, come nella popolazione di Schouten et al ⁽¹⁵⁾, ma altri studi non hanno confermato questo dato. È tuttavia plausibile che in questi pazienti, così come nei pazienti con arteriopatía obliterante cronica degli arti inferiori o patologia aterosclerotica carotidea, la scelta sia dettata dalla tipologia di intervento, considerando lo *switch* alla terapia eparinica probabilmente appropriato solo nel caso di grafts venosi. L'uso di ASA in prevenzione primaria è stato oggetto di alcune metanalisi, i cui risultati non hanno portato a conclusioni univoche, dato che un primo studio aveva dimostrato la riduzione degli eventi CV non fatali, ma non dello stroke o degli eventi fatali, a fronte di un maggior RE ⁽¹⁶⁾, mentre l'ultima metanalisi del 2014 ⁽¹⁷⁾ non ha messo in evidenza alcun beneficio in termini di cardioprotezione, confermando invece il trend positivo per RE (1.23 volte più alto), anche maggiore se la terapia

con ASA veniva ripresa entro 8 giorni dall'intervento. Inoltre, questa metanalisi ha considerato, ma non era il suo target, il beneficio dello *switch* a eparina a basso peso molecolare in sostituzione dell'ASA. Seppure l'eparina possa dare un certo beneficio complessivo sul rischio chirurgico, è anch'essa gravata da maggior sanguinamento post-operatorio ⁽¹⁷⁾.

CONCLUSIONI

Da questa sintetica rassegna della letteratura emerge come non ci siano ancora dati incontrovertibili sull'uso degli anti-aggreganti piastrinici nel periodo peri-operatorio in chirurgia non cardiaca. Come in ogni problema della nostra pratica quotidiana esiste il malato che abbiamo di fronte, non una coorte di pazienti, ed a lui/lei dobbiamo fornire risposte adeguate in funzione di quanto dovrà subire. In base ai risultati dei lavori che sono stati qui discussi, che auspichiamo vengano recepiti dalle prossime linee-guida internazionali, possiamo asserire che la migliore scelta è quella di posticipare l'intervento al periodo post-critico dopo interventistica coronarica (1 mese per la POBA; 6 mesi per i BMS; 12 mesi per i DES).

Quando ciò non è possibile, la terapia anti-aggregante piastrinica va ridotta (stop alle *tienopiridine*) in caso di interventi chirurgici a medio-alto RE, ma l'ASA andrebbe mantenuta, ad eccezione di alcune situazioni neurochirurgiche e gastrointestinali, in quasi tutti i pazienti. Il mantenimento del farmaco in prevenzione primaria non sembra, invece, essere opportuno, e persistono dubbi circa la validità dello *switch* ad eparina a basso peso molecolare, sia nei pazienti con PTCA che nella popolazione generale, ad eccezione dei casi in cui è necessaria una prevenzione della trombosi venosa profonda e del tromboembolismo polmonare.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Rossini R, Musumeci G, Visconti LO, et al. Perioperative management of antiplatelet therapy in patients with coronary stents undergoing cardiac and non-cardiac surgery: a consensus document from Italian cardiological, surgical and anaesthesiological societies. *EuroIntervention* 2014; 10:38–46.
- 2 Rossini R, Bramucci E, Castiglioni B et al., Società Italiana di Cardiologia Invasiva (GISE); Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO). Stent coronarico e chirurgia: la gestione perioperatoria della terapia anti-aggregante nel paziente portatore di stent coronarico candidato a intervento chirurgico. *G Ital Cardiol* 2012; 13:528–51.
- 3 Lindblad B, Persson NH, Takolander R, et al. Does low dose acetylsalicylic acid prevent stroke after carotid surgery? A double-blind, placebo-controlled randomized trial. *Stroke* 1993; 24:1125–8
- 4 Hui CK, Lai KC, Yuen MF, et al. Does withholding aspirin for one week reduce the risk of post-sphincterotomy bleeding? *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16:929–36.
- 5 Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71–86. Erratum in: *BMJ* 2002; 324:141.
- 6 Biondi-Zoccai GG, Lotrionte M, Agostoni P, et al. A systematic review and meta-analysis on the hazards of discontinuing or not adhering to aspirin among 50,279 patients at risk for coronary artery disease. *Eur Heart J* 2006; 27:2667–74.
- 7 Joseph JJ, Pillai A, Bramley D. Clopidogrel in orthopaedic patients: a review of current practice in Scotland. *Thromb J* 2007; 5:6.
- 8 Collinge CA, Kelly KC, Little B, et al. The effects of clopidogrel (Plavix) and other oral anticoagulants on early hip fracture surgery. *J Orthop Trauma* 2012; 26:568–73.
- 9 Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010; 138:1093–100.
- 10 Savonitto S, D'Urbano M, Caracciolo M, et al. Urgent surgery in patients with a recently implanted coronary drug-eluting stent: a phase II study of "bridging" antiplatelet therapy with tirofiban during temporary withdrawal of clopidogrel. *Br J Anaesth* 2010; 104:285–91.
- 11 Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, et al. ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardio-vascular evaluation and care for noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Writing Committee to revise the 2002 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery) developed in collaboration with the American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Rhythm Society, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, and Society for Vascular Surgery. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:e159–241.
- 12 Poldermans D, Bax JJ, Boersma E, et al. Task Force for preoperative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery, European Society of Cardiology (ESC). Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery. *Eur Heart J* 2009; 30:2769–812.
- 13) Joo MS, Ahn BM, Kim HJ, et al. Evaluation of feasible timing of elective noncardiac procedure after antiplatelet discontinuation in patients treated with antiplatelet agents. *J Investig Med* 2014 [Epub ahead of print].
- 14 Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al; TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357:2001–15.
- 15 Schouten O, van Domburg RT, Bax JJ, et al. Noncardiac surgery after coronary stenting: early surgery and interruption of antiplatelet therapy are associated with an increase in major adverse cardiac events. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:122–4.
- 16 Bartolucci AA, Tendera M, Howard G. Meta-analysis of multiple primary prevention trials of cardiovascular events using Aspirin. *Am J Cardiol* 2011; 107:1796–1801.
- 17 Devereaux PJ, Mrkobra M, Sessler DI, et al; POISE-2 Investigators. Aspirin in patients undergoing noncardiac surgery. *N Engl J Med*. 2014;370:1494–503.

Fisiopatologia della stenosi valvolare aortica ed approccio al trattamento percutaneo

Aortic valve stenosis: physiopathology and percutaneous treatment

Carmen Spaccarotella, Annalisa Mongiardo, Ciro Indolfi
Cattedra di Cardiologia Università Magna Graecia Catanzaro

Indirizzo per corrispondenza, email: indolfi@unicz.it

RIASSUNTO

La stenosi aortica (SA) è la più comune patologia valvolare cardiaca acquisita nel mondo occidentale (2-7% della popolazione di età > 65 anni) e la mortalità per la SA severa e sintomatica non trattata è fino al 50-60% a 2 anni in pazienti ad alto rischio. Questa review riassume la fisiopatologia, le recenti ricerche cliniche relative alla SA e al suo miglior trattamento. Particolare enfasi è stata posta sul concetto di afterload mismatch e di preload reserve in cui la funzione ventricolare sinistra è proporzionalmente correlata alla pressione del ventricolo sinistro, soprattutto perché tali studi portano importanti implicazioni sia per il trattamento con impianto di valvola aortica transcaterete (TAVI), sia per la prognosi. L'intervento chirurgico di sostituzione della valvola aortica (SAVR) è attualmente il trattamento gold-standard per i pazienti con SA severa sintomatica. Senza un intervento chirurgico, la prognosi è estremamente sfavorevole, con un tasso di sopravvivenza a 3 anni <30%. Tuttavia, il 33% di tutti i pazienti di età ≥75 anni con grave SA non vengono operati perché considerati ad alto rischio per le importanti comorbidità. La TAVI, tecnica introdotta da qualche anno, è ormai una metodica standardizzata e rappresenta un'efficace terapia per i pazienti con SA.

SUMMARY

Aortic stenosis (SA) is the most commonly acquired valvular heart disease in the Western world (2-7% of the population aged >65 years) and the mortality for untreated symptomatic severe AS is up to 50-60% at 2 years in high-risk patients. This review summarizes laboratory and recent clinical investigations concerning SA and current best treatment. Particular emphasis will be placed on pathophysiology and on the concept of afterload mismatch and preload reserve in which left ventricular function is proportionately matched to level of left ventricular pressure, mainly because such studies carry important implications for both treatment with transcatheter aortic valve implantation (TAVI) and prognosis. Surgical aortic valve replacement is currently the gold-standard treatment for patients with severe symptomatic SA. Without surgery, the prognosis is extremely poor, with a 3-year survival rate <30%. However, 33% of all patients aged ≥75 years with severe AS are declined for surgery. TAVI was introduced as a therapeutic option for patients with SA, so the current indications, the technical differences between 2 different transcatheter aortic valves and the clinical available data will be also examined in detail.

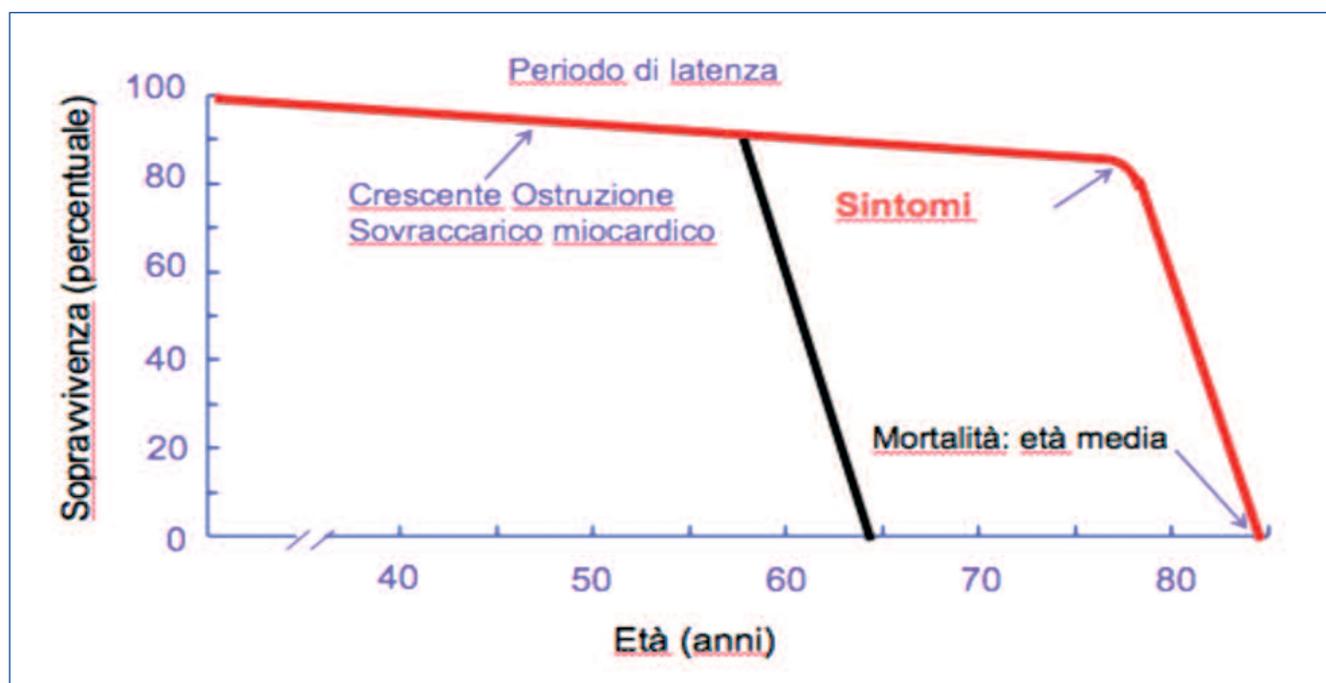


Figura 2 – Storia Naturale della Stenosi Aortica. Modificata da Ross and Braunwald, *Circulation* 1968;38:V-61

tesi soprattutto autoespandibili può favorire l'insorgenza di un blocco atrioventricolare avanzato e la necessità di posizionare un Pace-Maker (PM) definitivo dopo la procedura transcateretere.

FISIOPATOLOGIA DELLA STENOSI AORTICA

La SA è definita come un ostacolo al flusso del sangue attraverso la valvola aortica durante l'eiezione del ventricolo sinistro (LV). Questa ostruzione all'efflusso del LV a causa di un aumento della pressione sanguigna sistolica, di un tempo prolungato di eiezione, di un aumento della pressione arteriosa sistolica (PAs) e diminuzione della pressione diastolica aortica si traduce in un gradiente trans-valvolare. Queste alterazioni si verificano quando l'area della valvola è diminuita di almeno il 50%.⁶

Il sovraccarico di pressione è inizialmente compensato dallo sviluppo di ipertrofia miocardica, senza dilatazione della camera del LV (ipertrofia concentrica), che è in grado di mantenere per molti anni la funzione sistolica normale. Gli aumenti della pressione sanguigna sistolica, della massa ventricolare e del tempo di eiezione portano ad un aumento del consumo di ossigeno da parte del

miocardio. L'aumento del consumo di ossigeno e il suo ridotto apporto per ischemia miocardica possono causare un ulteriore deterioramento della funzione del LV.⁶ Nella fase più avanzata della malattia, l'esaurimento di un efficace meccanismo di compenso è associato ad uno squilibrio tra la funzione di pompa e il postcarico del LV (afterload mis-match). In questa fase avanzata, la camera ventricolare sinistra si dilata, la frazione di eiezione (FE) diminuisce e sia la pressione di riempimento ventricolare che la pressione polmonare aumentano.

Questa fase di solito coincide con la presenza di stenosi severa e con l'insorgenza dei sintomi. I sintomi nei pazienti con SA appaiono intorno alla sesta decade di vita dopo un lungo periodo di latenza (Figura 2)⁶; questa fase è caratterizzata da ispessimento e calcificazioni della valvola aortica o progressiva disfunzione del LV, o entrambi (Figura 2). Nei pazienti in cui la SA severa sintomatica non viene trattata, la prognosi è infausta. Per questo motivo, le linee guida ACC/AHA⁸ consigliano la sostituzione della valvola in pazienti con SA severa sintomatica [Classe I: sostituzione della valvola aortica (AVR) è indicato per i pazienti sintomatici con grave AS, con livello di evidenza B].

PRELOAD RESERVE E AFTERLOAD MISMATCH NELLA SA E DOPO IMPIANTO TRANSCATETERE DELLA VALVOLA AORTICA (TAVI)

Il primo studio che ha dimostrato la risposta del LV umano ad un aumentato postcarico è stato pubblicato nel 1964 da Ross e Braunwald.⁹ Esperimenti di modifiche improvvisate del solo post-carico hanno permesso di dimostrare, nel cuore normale, la diminuzione del volume di eiezione o stroke volume (SV) all'aumentare del postcarico, e vice versa.¹⁰ Altri studi sperimentali nel cuore normale hanno confermato la relazione inversa tra postcarico e SV quando il precarico è fisso: quando il precarico invece varia, lo SV può essere mantenuto nonostante l'aumento del post-carico, facendo in modo che l'aumento del precarico compensi l'aumentato postcarico.¹¹ L'aumento acuto del post-carico nello studio in oggetto è rappresentato dalla pressione sistolica del VS. Quando il limite della riserva di precarico è stato raggiunto dal volume di carico, anche nel cuore normale, un ulteriore aumento del post-carico provoca una diminuzione dello SV per l'alta pressione di riempimento ventricolare.¹²

Queste osservazioni cliniche e di laboratorio iniziali hanno portato al concetto di "afterload mismatch con limitata preload reserve": afterload mismatch indica l'impossibilità del ventricolo sinistro a mantenere lo SV o l'accorciamento di parete concomitante all'aumento di pressione arteriosa sistolica.¹²

Il quadro di afterload mismatch e limitata preload reserve si è rivelato utile per spiegare alcuni fenomeni nella malattia valvolare aortica. Nel caso di SA, quando la FE inizia a diminuire, la riserva di precarico del ventricolo sinistro è spesso limitata dalla ipertrofia cardiaca e dall'aumento della rigidità miocardica.¹³

Quando il restringimento della valvola progredisce, il postcarico del LV aumenta ulteriormente, e la FE può diventare notevolmente ridotta, principalmente a causa dell'afterload mismatch senza riserva del precarico (Figura 3). In questa situazione la FE spesso può essere sostanzialmente ripristinata (ad esempio, dal 33% al 52% in figura 3) riducendo il postcarico, con la sostituzione della valvola aortica.¹⁴⁻¹⁵

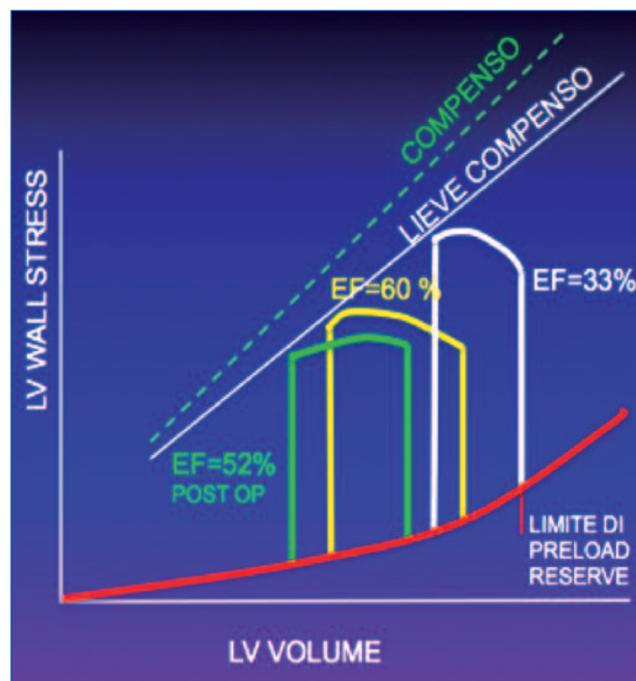


Figura 3 – Curva stress parietale del ventricolo sinistro (LV) versus volume ventricolare sinistro nella stenosi aortica (SA) e dopo impianto valvolare. La curva in giallo indica il rapporto tra pressione ventricolare sinistra (LV Volume) e stress della parete del ventricolo sinistro (LV wall stress) in un paziente con SA e una frazione di eiezione (FE) mantenuta (60%) grazie ad un aumento del precarico e agli altri meccanismi di compenso. Con la progressione della stenosi, il postcarico (afterload) aumenta, la riserva di precarico (preload) si esaurisce (curva bianca) e la funzione ventricolare sinistra si riduce (FE=33%). Se l'ostruzione all'efflusso del ventricolo sinistro viene rimossa con l'impianto della valvola prima che il LV venga irreversibilmente danneggiato, la funzione ventricolare sinistra viene ripristinata (FE=52%) (Curva verde). (Modificata da Ross J Jr.¹⁵)

Naturalmente, l'effetto favorevole sulla funzione ventricolare sinistra dopo AVR sia chirurgica che transcateretere può verificarsi solo se la degenerazione preoperatoria del miocardio non è troppo avanzata.

STADI DELLA MALATTIA

Lo spettro della SA inizia con i fattori di rischio che predispongono alla degenerazione delle cuspidi e progredisce fino alla comparsa delle calcificazioni precoci e all'ostruzione della valvola. Inizialmente l'ostruzione è lieve-moderata, ma alla fine diventa inesorabilmente severa, con o senza sintomi clinici. La severità della SA è meglio caratterizzata dall'integrazione delle informazioni riguardanti: l'anatomia della valvola, l'emodinamica, i sin-

tomi e la risposta del LV al sovraccarico di pressione. Indici comunemente usati per la severità della stenosi includono la velocità massima transvalvolare (Vmax) ed il gradiente di pressione transaortico medio (Gmed).

Tali misure rimangono relativamente normali nelle prime fasi del decorso della malattia ed i sintomi sono aspecifici fino a quando la Vmax è più di quattro volte la velocità normale (cioè 4,0 metri al secondo).

Tuttavia, i pazienti con concomitante disfunzione sistolica ventricolare sinistra possono avere SA severa con una velocità transvalvolare bassa e un basso gradiente di pressione, a dispetto di una ridotta area valvolare. Raramente, i pazienti possono avere SA severa con basso flusso, basso gradiente con una normale frazione di eiezione ventricolare sinistra.

Gli spettri della stenosi valvolare aortica quindi, possono essere tre:

- SA severa con aumentata Vmax e aumentato GR medio (60-70%)
- SA severa low flow low gradient con ridotta funzione ventricolare sinistra (5-15%)
- SA severa low flow low gradient con normale funzione ventricolare sinistra (5-25%)⁸⁻¹⁶.

CLASSIFICAZIONE DELLA GRAVITÀ DELLA SA E STRATEGIE CLINICO-TERAPEUTICHE⁸

Anche se è meglio descriverla come una malattia evolutiva, la severità della valvulopatia può essere classificata sulla base di elementi ecocardiografici (Figura 4). La severità emodinamica è meglio caratterizzata dalla Vmax (o dal Gmed) quando la frequenza ed il volume del flusso transaortico sono normali.

- **SA Lieve:** area di 1,5 cm², gradiente medio <25 mmHg, o la velocità del jet <3 m/sec.
- **SA Moderata:** area 1-1.5cm², gradiente medio 25-40mmHg, o velocità del jet 3-4 m/sec.
- **SA Severa:** area <1.0 cm² (0,6 cm² / m²), gradiente medio >40 mmHg, o velocità del jet > 4 m/sec.

Per la diagnosi le linee guida consigliano l'esecuzione di un ecocardiogramma transtoracico in classe I.

L'ecocardiogramma transtoracico è indicato in pazienti con segni o sintomi di SA o valvola aortica bicuspidale per un'accurata diagnosi delle cause di SA, severità emodinamica, diametro del LV, funzione sistolica del LV e per determinare la prognosi e il timing dell'intervento valvolare (Classe I livello di evidenza B).

Lo stress con basse dosi di dobutamina usando l'ecocar-

	SA Lieve	SA Moderata	SA Severa
Velocità di Picco	2.5 - 3.0 m/s	3.0 - 4.0 m/s	> 4.0 m/s
Gradiente Medio	< 25 mmHg		> 40 mmHg
Area Valvolare	> 1.5 cm ²		< 1.0 cm ²
		ACC/AHA	ESC

Figura 4 – Criteri di Severità della Stenosi Aortica (SA)

diografia o le misurazioni emodinamiche invasive è ragionevole in pazienti in stadio D2 con i seguenti segni:

- valvola aortica calcifica con ridotta apertura sistolica.
- Frazione di eiezione del LV inferiore al 50%.
- Area valvolare aortica calcolata di 1.0 cm² o meno.
- Vmax < 40 m/sec o Gmed < 40 mmHg.

(Classe IIa evidenza B).

Le linee guida sottolineano l'importanza dei fattori di rischio per lo sviluppo di una SA dividendo i pazienti in quattro stadi. Nel primo stadio (STADIO A) sono classificati i pazienti a rischio di sviluppare SA, nel secondo stadio (STADIO B) i pazienti che mostrano una progressiva ostruzione emodinamica, nel terzo (STADIO C) i pazienti con SA severa asintomatici e nell'ultimo stadio (STADIO D) i pazienti con SA severa sintomatici (Tabella 1).

SA SEVERA LOW FLOW LOW GRADIENT

Alcuni pazienti presentano un ridotto flusso transvalvolare dovuto ad una concomitante disfunzione ventricolare sinistra con una ridotta frazione di eiezione (low flow low gradient con bassa FE). Altri presentano un ridotto flusso transvalvolare dovuto ad un ventricolo sinistro ipertrofico e piccolo con un basso SV (low flow low gradient con normale FE). Queste categorie di SA severa necessitano di un differente iter diagnostico e un differente management rispetto alla maggioranza dei pazienti con SA che presentano regolarmente aumentata Vmax e Gmed all'aumentare della severità della stenosi.

Questi speciali sottogruppi di pazienti con SA low flow sono designati nel gruppo D2 (con bassa FE) e nel gruppo D3 (con normale FE). Ogni stadio presenta particolari caratteristiche legate all'anatomia della valvola, all'emodinamica valvolare, alle conseguenze dell'ostruzione valvolare sul LV e sui vasi ed alla comparsa dei sintomi. Quando pazienti con SA sviluppano i sintomi di angina, sincope, o insufficienza cardiaca dopo un lungo periodo di latenza, la prognosi cambia radicalmente (Figura 2). Lo sviluppo dei sintomi è un punto critico nella storia naturale della SA. Le decisioni del management di questi pazienti si basano in gran parte su tali segni; secondo le

ultime linee guide ACC/AHA le indicazioni per la sostituzione o l'impianto della valvola aortica sono elencate nel successivo paragrafo.

QUANDO IMPIANTARE UNA VALVOLA AORTICA: LINEE GUIDA ACC/AHA

Le raccomandazioni sul **timing dell'intervento** sono applicabili sia alla chirurgia che all'impianto transcateretere.

Classe I

I La AVR sia chirurgica che transcateretere è raccomandata in pazienti sintomatici con SA severa (Stadio D1) con (livello di evidenza B)

- a** Ridotta apertura sistolica di valvola aortica stenotica per calcificazioni o patologia congenita; e
- b** Una velocità transvalvolare aortica di 4.0 m/sec o maggiore o un gradiente medio di 40 mmHg o più alto;
- c** Sintomi di scompenso cardiaco, sincope, dispnea da sforzo, angina, presincope anamnestica o con test ergonomico.

L'inizio dei sintomi è fortemente dipendente dalla severità della stenosi con una frequenza di sopravvivenza libera da eventi di circa il 75-80% a due anni nei pazienti con Vmax <3 m/s comparato con solo il 30-50% dei pazienti con Vmax > 4 m/s. I pazienti con SA asintomatica richiedono un monitoraggio periodico per lo sviluppo dei sintomi e la progressione della malattia, ma la sostituzione della valvola di routine non è raccomandata. I tipici sintomi iniziali sono dispnea da sforzo e ridotta tolleranza all'esercizio. I sintomi classici di scompenso, angina e sincope sono manifestazioni tardive della malattia, più frequenti nei pazienti in cui i primi sintomi non sono stati riconosciuti e ricondotti alla SA ed in cui l'indicazione alla AVR è stata inappropriatamente ritardata. Nei pazienti sintomatici con SA severa e calcifica, il solo effettivo trattamento è quello chirurgico o transcateretere, che determina un miglioramento della sopravvivenza, una riduzione dei sintomi, un miglioramento della capacità di esercizio. In assenza di serie comorbidità o di condi-

STADIO	DEFINIZIONE	ANATOMIA VALVOLARE	EMODINAMICA VALVOLARE	CONSEGUENZE EMODINAMICHE	SINTOMI
A	A rischio di sviluppare stenosi aortica	- Valvola aortica bicuspid (o altre anomalie valvolari congenite) - Sclerosi valvolare aortica	Velocità massima transvalvolare <2 m/sec	Nessuna	Nessuno
B	Stenosi Aortica progressiva	- Calcificazione delle cuspidi di una valvola bicuspid lieve o moderata o valvola tricuspide con riduzione dell'apertura sistolica o -Valvola aortica reumatica con fusione commissurale Stenosi aortica lieve: Vmax 2.0-2.0 m/s o gradiente medio < 20 mmHg	Stenosi aortica moderata: V max 3.0-3.9 m/s o gradiente medio 20-39 mmHg	Precoce disfunzione diastolica del ventricolo sinistro -Normale FE	Nessuno
C	Stenosi aortica Severa Asintomatica				
C1	Asintomatica e severa SA	Severa calcificazione delle cuspidi o stenosi congenita con severa riduzione dell'apertura delle cuspidi	-V max >4m/s o Gradiente medio > 40 mmHg -AVA (Area Valvolare Aortica) <1 cm ² (o AVA indicizzata <0.6 cm ² /m ²) -Stenosi Aortica very severe con V max >5 m/s o gradiente medio >60 mmHg	-Disfunzione diastolica del LV -Lieve ipertrofia ventricolare sinistra -Normale FE	Nessuno: è ragionevole effettuare un test ergometrico per valutare e confermarne l'assenza
C2	Asintomatica e severa SA con disfunzione ventricolare sinistra	Severa calcificazione delle cuspidi o stenosi congenita con severa riduzione dell'apertura delle cuspidi	-V max >4m/s o Gradiente medio > 40 mmHg -AVA (Area Valvolare Aortica) <1 cm ² (o AVA indicizzata <0.6 cm ² /m ²)	FE < 50%	Nessuno
D	Sintomatica e severa SA				
D1	Sintomatica e severa SA ad alto gradiente	Severa calcificazione delle cuspidi o stenosi congenita con severa riduzione dell'apertura delle cuspidi	-V max >4m/s o Gradiente medio > 40 mmHg -AVA (Area Valvolare Aortica) <1 cm ² (o AVA indicizzata <0.6 cm ² /m ²) ma potrebbe essere maggiore se concomita stenoinufficienza aortica	-Disfunzione diastolica del LV -Ipertrofia del LV -Può essere presente ipertensione polmonare	-Dispnea da sforzo o ridotta tolleranza all'esercizio -Angina durante sforzo -Sincope o presincope da sforzo
D2	Sintomatica e severa SA low flow low gradient con ridotta FE	Severa calcificazione delle cuspidi con motilità severamente ridotta	-AVA (Area Valvolare Aortica) <1 cm ² con V max a riposo <4m/s o Gradiente medio < 40 mmHg -Ecostress con dobutamina che mostra AVA <1.0 cm ² con V max > 4 m/s ad ogni portata	-Disfunzione diastolica del LV -Ipertrofia del LV -FE < 50%	-Scompenso Cardiaco -Angina -Sincope o presincope
D3	Sintomatica e severa SA low gradient con normale FE (SA severa low flow paradossa)	Severa calcificazione delle cuspidi con motilità severamente ridotta	-AVA <1.0 cm ² con V max < 4 m/s o gradiente medio < 40 mmHg -AVAi < 0.6 cm ² /m ² e Stroke volume index < 35 mL/m ² misurato quando il paziente è normoteso (Pressione arteriosa sistolica < 140 mmHg)	-Aumento del relative wall thickness -Piccola camera ventricolare sinistra con basso SV -Riempimento diastolico restrittivo co FE>50%	-Scompenso cardiaco -Angina -Sincope o presincope

Tabella 1 – Stadi della patologia valvolare aortica. Modificata da Linee Guida AHA ACC 2014

zioni che limitano l'aspettativa e la qualità di vita, la sostituzione dovrebbe essere fatta prontamente all'inizio della sintomatologia. Letà da sola non è una controindicazione chirurgica: gli outcomes migliorano indipendentemente dall'età. In presenza di una valvulopatia aortica mista (stenoinufficienza) la presenza di velocità/gradiente elevati è indice di severità. Il calcolo dell'area valvolare non è necessario quando è presente un'elevata velocità/gradiente e la valvola è calcifica con ridotta motilità. In alcuni casi infatti l'area valvolare può risultare maggiore a causa di una superficie corporea elevata o di concomitante insufficienza aortica severa. Quindi il primo criterio di severità della SA è basato sull'aumentata Vmax e su un elevato Gmed. Il calcolo dell'area valvolare può essere di supporto ma non necessario. Al contrario il calcolo dell'area valvolare è indispensabile in pazienti con SA e ridotta FE o SV come definito dagli stadi D2 e D3.

Classe I

2 AVR è raccomandata per pazienti ASINTOMATICI con SA severa (stadio C2) e FE ridotta (<50%) con riduzione dell'apertura sistolica e calcificazione delle cuspidi, con una V max di 4 m/s o maggiore ed un gradiente medio di 40 mmHg o più alto (livello di evidenza B).

In questa tipologia di pazienti, la sopravvivenza è maggiore con AVR rispetto alla terapia medica. La funzione depressa è causata da un eccessivo post-carico (afterload mismatch) e la funzione del LV migliora dopo AVR. Se la disfunzione ventricolare sinistra non è causata dall'after load mismatch, la sopravvivenza migliora comunque, ma la funzione ventricolare sinistra e la risoluzione dei sintomi non è completa.

Classe I

3 AVR è indicata per i pazienti con severa SA (stadio C o D) che devono essere sottoposti a chirurgia per altre indicazioni (livello di evidenza B).

Classe IIa

1 AVR è ragionevole in pazienti con SA "very severe" (stadio C1) con (livello di evidenza B):

- a ridotta apertura sistolica o calcificazione delle cuspidi
- b Una V max di 5.0 m/s o maggiore o un gradiente medio di 60 mmHg o maggiore; e
- c Un basso rischio chirurgico.

Un basso rischio chirurgico è definito come un Society of Thoracic Surgeons Predicted Risk of Mortality (STS PROM) score < 4.0 in assenza di altre comorbidità o di fragilità.

Classe IIa

2 AVR è ragionevole in pazienti apparentemente asintomatici (stadio C1) con (livello di evidenza B):

- a Valvola aortica calcifica.
- b Una V max da 4.0 m/s a 4.9 m/s o un gradiente medio da 40 mmHg a 59 mmHg; e
- c Un test ergometrico che dimostra una riduzione della tolleranza all'esercizio o una caduta della pressione arteriosa sistolica.

Classe IIa

3 AVR è ragionevole in pazienti sintomatici con SA severa low flow low gradient con ridotta funzione ventricolare sinistra (stadio D2) con (livello di evidenza B) che presentano:

- a Valvola aortica calcifica e ridotta apertura sistolica;
- b Area valvolare a riposo di 1 cm² o minore;
- c Una V max inferiore a 4.0 m/s o un gradiente medio inferiore a 40 mmHg;
- d Una FE inferiore al 50%; e
- e Un'ecodobutamina a basse dosi che mostri una V max di 4 m/s o maggiore o un gradiente medio di 40 mmHg o maggiore con un'area valvolare di 1 cm² o minore ad ogni dose di dobutamina.

Il Gmed è un forte predittore degli outcomes dopo AVR, con migliori outcomes quando il gradiente è più alto. Gli outcomes sono peggiori con SA severa low gradient ma sono migliorati dall'AVR in confronto alla terapia medica nei pazienti con bassa FE, particolarmente quando la riserva contrattile è presente. Lo stress test con la dobutamina definisce una SA severa con una Vmax > 4 m/s, un'area valvolare < 1.0 cm² ad ogni step del protocollo

con una dose massima di dobutamina di 20 µg/kg/min. Sulla base di dati da studi clinici prospettici non randomizzati, la AVR è ragionevole in questi pazienti: la FE tipicamente aumenta di 10 unità e potrebbe ritornare normale se l'after load mismatch è stato la causa della disfunzione ventricolare sinistra. Alcuni pazienti senza riserva contrattile potrebbero beneficiare dall'AVR ma la decisione in questi pazienti ad alto rischio deve essere personalizzata perché non ci sono dati su un eventuale miglioramento degli outcomes dopo AVR.

Classe IIa

4 AVR è ragionevole in pazienti sintomatici con SA severa low flow low gradient (stadio D3) con una FE del 50% o maggiore, una valvola aortica calcifica con mobilità delle cuspidi significativamente ridotta e un'area valvolare di 1 cm² o inferiore solo se i dati clinici, emodinamici e anatomici supportano la stenosi valvolare come la causa dei sintomi e dati misurati quando i pazienti sono normotesi (PAs < 140 mmHg) che indicano (livello di evidenza C):

- a una Vmax inferiore a 4 m/s o un gradiente medio < 40 mmHg; e
- b Uno SV index inferiore a 35 mL/m²; e
- c Un'area valvolare aortica indicizzata di 0.6 cm²/m² o inferiore.

Questo quadro di SA (low flow low gradient con normale FE), si presenta nel 5-25% dei pazienti. Anche i pazienti asintomatici hanno una cattiva prognosi e potrebbero beneficiare dell'AVR. Altri studi mostrano che molti di questi pazienti hanno in realtà una SA moderata con la stessa prognosi dei pazienti con SA moderata e alta velocità e gradiente. I pazienti con questo pattern con SA severa e sintomatici hanno outcomes peggiori confrontati con i pazienti con pattern standard. La sopravvivenza in questi casi può essere migliorata dall'AVR.

Generalmente sono ventricoli piccoli, con pareti ispessite, disfunzione diastolica e normale FE. Il primo step diagnostico consiste nel valutare correttamente i dati: i pazienti con ipertensione dovranno ripetere la valutazione a normalizzazione dei valori pressori. In secondo luogo bisogna

indicizzare l'area valvolare per la superficie corporea: nei pazienti con piccola superficie corporea un'area valvolare ridotta potrebbe indicare una stenosi moderata (un valore di area valvolare indicizzata < 0.6 cm²/m² suggerisce una SA severa). Lo SV transaortico dovrebbe essere calcolato dall'integrale velocità/tempo dello spettro Doppler del LVOT. Uno SV indicizzato per la superficie corporea < 35 mL/m² è compatibile con low flow. Se il grado di calcificazione della valvola non è ben documentato con l'ecocardiogramma transtoracico possono essere utilizzate tecniche di imaging ulteriori (transesofageo o TAC).

Classe IIa

5 AVR è ragionevole in pazienti con stenosi aortica moderata (stadio B) se il paziente deve essere sottoposto a chirurgia per altre indicazioni.

TIPOLOGIA DI INTERVENTO: CHIRURGICA O PERCUTANEA?

La scelta di procedere per via chirurgica o transcateretere alla sostituzione/impianto valvolare aortico dipende da multipli parametri: il rischio dell'intervento, la fragilità del paziente e la presenza di eventuali comorbidità. La concomitante presenza di severa malattia coronarica multivasale, inoltre, potrebbe far propendere per intervento chirurgico e by-pass. Le indicazioni consigliate dalle linee guida sono riassunte nella Tabella 2 e commentate di seguito.

Classe I

1 La chirurgia è raccomandata in pazienti che devono essere sottoposti a AVR con basso o intermedio rischio chirurgico (livello di evidenza A).

Gli outcomes dopo la chirurgia sono eccellenti in pazienti che non hanno un elevato rischio chirurgico. Vi è un miglioramento dei sintomi e la maggior parte dei pazienti ha una maggiore tolleranza all'esercizio come documentato in studi pre e post AVR. La chirurgia dovrebbe inoltre essere considerata in pazienti che hanno un alto rischio chirurgico ma che presentano una severa malattia coronarica multivasale.

RACCOMANDAZIONI	CLASSE	LIVELLO DI EVIDENZA
La chirurgia, è raccomandata in pazienti che devono essere sottoposti a sostituzione valvolare aortica con basso o intermedio rischio chirurgico	I	A
Per i pazienti ad alto rischio chirurgico che sono candidati per la procedura transcateretere (TAVI), un Heart Valve Team formato da un gruppo di esperti in patologia valvolare (cardiologo esperto in imaging, cardiologo interventista, cardioanestesista e cardiocirurgo) dovrebbe collaborare per decidere la terapia ottimale del paziente	I	C
La procedura transcateretere (TAVI) è raccomandata in pazienti che necessitano AVR per SA severa che hanno rischio chirurgico proibitivo e la previsione di una sopravvivenza post-TAVI >12 mesi	I	B
La TAVI è una ragionevole alternativa alla chirurgia in pazienti con indicazione ad AVR con alto rischio chirurgico	IIa	B
La valvuloplastica dovrebbe essere considerata come bridge alla chirurgia o alla TAVI in pazienti con severa SA sintomatici	IIb	C
La TAVI non è raccomandata in pazienti in cui coesistono comorbidità che a priori precludono i benefici aspettati dalla correzione della SA	III: no benefici	B

Tabella 2 – Riassunto delle Raccomandazioni AHA/ACC per la stenosi aortica: scelta tra trattamento chirurgico o transcateretere. Modificato da linee Guida AHA/ACC 2014

Classe I

2 Per i pazienti ad alto rischio chirurgico che sono candidati alla procedura transcateretere (TAVI), un Heart Valve Team formato da un gruppo di esperti in patologia valvolare (cardiologo esperto in imaging, cardiologo interventista, cardioanestesista e cardiocirurgo) dovrebbe collaborare per decidere la terapia ottimale del paziente (livello di evidenza C).

Il Cardiologo deve valutare le condizioni coesistenti che aumentano il rischio e la sopravvivenza a lungo termine, il corso della malattia del paziente e le sue preferenze. L'esperto di imaging valuta l'anatomia della valvola aortica e la severità emodinamica, l'anatomia vascolare, la taglia dell'anulus aortico e l'anatomia coronarica inclusa la distanza anulus-ostio coronarico. Il Cardiologo Interventista aiuta a determinare la probabilità di successo della procedura transcateretere. Il Cardiocirurgo dovrebbe valutare una realistica stima del rischio con l'approccio chirurgico tradizionale unitamente al Cardioanestesista.

Classe I

3 La procedura transcateretere (TAVI) è raccomandata in pazienti che necessitano AVR per SA severa che hanno rischio chirurgico proibitivo e la previsione di una sopravvivenza post-TAVI >12 mesi (livello di evidenza B).

La procedura transcateretere è stata studiata in numerosi studi osservazionali ed in registri multicentrici che hanno incluso un grande numero di pazienti ad alto rischio con SA severa e sintomatica. Questi studi dimostrano la fattibilità, gli eccellenti risultati emodinamici e gli outcomes favorevoli della procedura. Ottimi risultati ha inoltre mostrato la procedura transcateretere quando confrontata con la terapia medica standard in pazienti giudicati inoperabili.

APPROCCIO ALLA TERAPIA DELLA SA CON TAVI

Per diversi decenni, la SAVR è stata il trattamento ottimale per la SA severa ed è stata associata ad un aumento della sopravvivenza dei pazienti.¹⁻⁸ Tuttavia, il registro europeo Euro Heart survey,² ha documentato che il 33% dei pazienti con SA severa sintomatici, di età superiore ai 65 anni, non sono stati sottoposti a chirurgia. Le ragioni erano sempre le comorbidità. Lo studio di David Bach¹⁷ ha mostrato lo stesso problema: il 33% dei pazienti sintomatici non sono stati sottoposti ad intervento chirurgico, anche con un basso European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE). Pertanto, una percentuale sostanziale di pazienti con SA severa non sono candidati alla chirurgia a causa dell'elevato rischio chirurgico. Attualmente per questi pazienti esiste la proce-

dura transcateretere che oramai ha superato con successo la fase iniziale ed è entrata come procedura di routine nella maggior parte delle Emodinamiche. Negli ultimi anni la tecnologia e l'innovazione delle valvole protesiche ha portato sul mercato numerosi tipi di protesi e ha rinnovato la tecnologia dei primi devices. Le due protesi maggiormente utilizzate nella pratica clinica quotidiana sono la protesi autoespandibile (Corevalve) e la balloon expandible (Edwards Sapien). Nei due successivi paragrafi vengono riportate le caratteristiche tecniche, le indicazioni e gli studi clinici randomizzati relativi alle due protesi (Figura 5).

LA PROTESI AUTOESPANDIBILE COREVALVE

Il Corevalve Revalving System (Medtronic, Minneapolis, MI, USA) è costituito da un sostegno esterno autoespandibile in nitinol a cui è attaccata una valvola biologica tricuspide, in pericardio suino. Il terzo superiore della protesi (cioè, la porzione di efflusso) esercita una forza radiale bassa e si trova all'interno dell'aorta ascendente, la sua funzione è quella di orientare la protesi nella direzione della radice aortica e del flusso sanguigno. Sebbene

la protesi è ancorata all'interno della corona circolare, la sua zona funzionante è sovra-anulare. Questa valvola è attualmente disponibile in 4 misure: 2 per gli anelli aortici 18-23 mm di diametro (piccole protesi: la parte inserita nell'anello nativo misura 23 o 26 mm) e altre due per gli anelli 24-29 mm (grandi protesi: la porzione inserita sull'anello nativo misura 29 o 31 mm). I primi devices utilizzati hanno subito modifiche tecniche nel corso degli anni: è stata presentata al PCR London Valve 2014 la EVOLUT R che presenta un diametro minore rispetto alle precedenti con la possibilità di ricattare la protesi durante il rilascio. Le indicazioni alla TAVI (CoreValve) comprendono i criteri descritti dal Corevalve High Risk Study Clinical Trial¹⁸:

- 1 SA di valvola nativa severa e sintomi di scompenso cardiaco in classe II NYHA o superiore ed aumentato rischio chirurgico.
- 2 La SA è stata definita severa con un'area valvolare di 0.8 cm² o meno <0.5 cm²/m² o inferiore e un Gmed > 40 mmHg o una Vmax >4.0 m/s.
- 3 I pazienti sono stati considerati ad alto rischio chirurgico quando due Cardiocirurghi ed un Cardiologo Interventista del Centro hanno stimato un rischio di

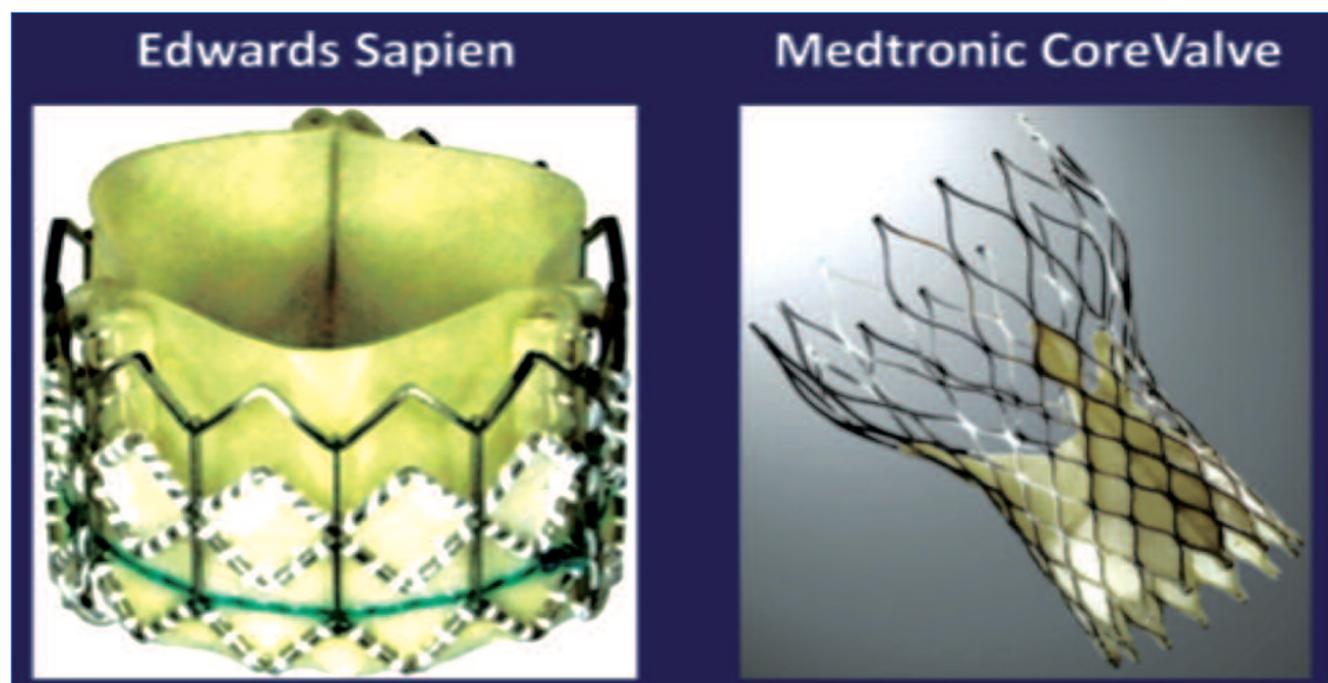


Figura 5 –Protesi balloon expandible (Edwards Sapien) e protesi autoespandibile (Corevalve)

mortalità a trenta giorni dopo la chirurgia del 15% o più ed il rischio di morte o di complicanze irreversibili a trenta giorni meno del 50%. Il rischio chirurgico è valutato mediante l'STS PROM e considerando altri fattori non inclusi nell'STS PROM.

Ulteriori indicazioni utilizzate anche nei precedenti Registri sono:

4 Età ≥ 75 anni a rischio chirurgico elevato o proibitivo

5 Età ≥ 65 anni e almeno uno delle seguenti complicanze: cirrosi epatica, insufficienza polmonare (volume espiratorio forzato in 1 s < 1), precedente chirurgia cardiaca, ipertensione polmonare con pressione sistolica in arteria polmonare (PAPS) > 60 mmHg, aorta a porcellana, embolia polmonare ricorrente, insufficienza ventricolare destra, sequele di trattamenti sul torace con controindicazioni per la chirurgia a torace aperto, storia di radioterapia mediastinica, grave malattia del tessuto connettivo con controindicazioni per la chirurgia, o cachessia (indice di massa corporea ≤ 18 kg/m²).

A questi parametri clinici si aggiungono anche parametri ecocardiografici o valutati tramite angioTAC:

1 Diametro dell'anulus della valvola aortica ≥ 18 e ≤ 29 mm. Molti studi clinici hanno dimostrato che la metodica di imaging più attendibile per la valutazione dell'anulus è la TAC¹⁹. Un corretto dimensionamento dell'anulus ed il calcolo dell'area permette di scegliere le varie taglie di protesi a disposizione riducendo al minimo il rigurgito paravalvolare che ancora resta il vero tallone di Achille della procedura²⁰. Attualmente abbiamo a disposizione varie taglie di protesi: CoreValve 23: anulus 18-20 mm; CoreValve 26: anulus 20-23 mm; CoreValve 29: anulus 23-27 mm; CoreValve 31: anulus 27-29 mm. La TAC ci da anche informazioni aggiuntive sull'altezza degli osti coronarici e sulla disposizione del calcio che ci permette di prevedere anche l'eventuale impianto di PM definitivo successivo alla procedura transcatetere.

2 Diametro dell'aorta ascendente < 45 mm.

3 L'approccio femorale è controindicato nei pazienti con

piccole arterie femorali (< 6 mm o < 7 mm nei pazienti in dialisi), aterosclerosi eccessiva, calcificazioni o tortuosità delle arterie femorali comuni o delle arterie iliaiche e l'impianto deve essere considerato con cautela nei pazienti con una aneurisma dell'aorta toracica o addominale. Anche per la valutazione della localizzazione delle calcificazioni, della tortuosità e del diametro dei vasi la TAC è di grande aiuto. Sempre con la TAC possono essere valutati accessi alternativi descritti con la CoreValve: attraverso la succlavia o direttamente transaortico²¹: entrambi questi accessi sono fattibili e sicuri in caso di inaccessibilità delle arterie femorali.

DATI CLINICI COREVALVE

Vari Registri sono stati pubblicati nel corso degli anni per valutare la fattibilità e la sicurezza della protesi. Nel Maggio u.s. sono stati pubblicati i dati del Corevalve High Risk Study Clinical Trial: lo studio clinico randomizzato multicentrico che ha utilizzato l'impianto transcatetere della protesi autoespandibile versus sostituzione chirurgica in pazienti ad alto rischio di mortalità durante chirurgia¹⁸. È uno studio multicentrico, randomizzato, di non inferiorità effettuato in 45 centri degli Stati Uniti.

I pazienti sono stati valutati in follow up alla dimissione, ad un mese, a sei mesi ed a un anno dalla procedura. Il follow up riguardava un esame obiettivo, la valutazione della classe NYHA, elettrocardiogramma, ecocardiogramma, questionari sulla qualità di vita e documentazione di eventi avversi.

L'end point primario è stato la mortalità per tutte le cause ad un anno. Gli end point secondari erano maggiori eventi cardiovascolari e cerebrovascolari (definiti come morte per ogni causa, infarto miocardico, ogni tipologia di stroke, reintervento) a 30 giorni e ad un anno. In aggiunta, per testare l'efficacia della procedura sono stati valutati gli indici ecocardiografici: il Gmed e l'orifizio valvolare effettivo ad un anno¹⁸.

Per quanto riguarda l'end point primario, nell'analisi as-treated, la frequenza di mortalità ad un anno è stata inferiore nel gruppo TAVI rispetto al gruppo SAVR (14%

versus 19%). La procedura transcateretere è risultata NON INFERIORE ($p < 0.001$) e SUPERIORE ($p = 0.04$) alla chirurgia. I risultati sono simili nell'analisi intention to treat. I risultati degli end point secondari sono elencati nella Tabella 3. Le complicanze vascolari maggiori e l'impianto di PM permanente sono significativamente più frequenti nelle procedure TAVI rispetto a SAVR. Sanguinamenti, danno renale e fibrillazione atriale di nuova insorgenza più frequenti nella SAVR. La frequenza dell'insufficienza paravalvolare è significativamente più alta nel gruppo TAVI rispetto alla chirurgia. Per quanto riguarda gli altri outcomes, la frequenza di maggiori eventi cardiovascolari e cerebrovascolari ad un anno sono significativamente inferiori nella TAVI rispetto alla chirurgia.

Inoltre le analisi dello studio non mostrano un aumentato rischio di stroke nei pazienti trattati con TAVI rispetto alla chirurgia. Questo punto rappresenta una differenza significativa rispetto al PARTNER A in cui gli

eventi cerebrovascolari erano maggiori nel gruppo TAVI rispetto alla chirurgia. Nelle discussioni dello studio sono stati ipotizzati alcuni fattori che potrebbero aumentare la sopravvivenza nei pazienti sottoposti a TAVI.

Primo fra tutti la minore invasività dell'impianto transcateretere, la relativamente bassa frequenza di stroke, rigurgito paravalvolare e complicanze vascolari.

A differenza del PARTNER questo studio non mostra un aumento degli eventi neurologici con la valvola autoespandibile quando confrontata con la chirurgia. La frequenza di rigurgito paravalvolare moderato o severo ad un anno è stato del 6.1%, in confronto al 7-16% in altri studi multicentrici. In questo studio nonostante ad ogni valutazione la frequenza di rigurgito paravalvolare è stata maggiore nel gruppo TAVI rispetto alla chirurgia, non c'è stato un effetto negativo sulla sopravvivenza.

Inoltre la maggioranza dei pazienti (76.2%) con rigurgito paravalvolare moderato o severo, ad un anno mostra una

OUTCOME	OUTCOMES PROCEDURALI A 30 GIORNI ED AD 1 ANNO NELLA POPOLAZIONE AS TREATED					
	30 GIORNI			1 ANNO		
	TAVI (N=390) no (%)	Chirurgia (N=357) no (%)	P Value	TAVI (N=390) no (%)	Chirurgia (N=357) no (%)	P Value
Complicanze vascolari maggiori	23 (5.9)	6 (1.7)	0.003	24 (6.2)	7 (2.0)	0.04
Eventi di sanguinamento*						
• Sanguinamento associato a pericolo di vita o invalidante	53 (13.6)	125 (35.0)	<0.001	64 (16.6)	136 (38.4)	<0.001
• Sanguinamento maggiore	109 (28.1)	123 (34.5)	0.05	114 (29.5)	130 (36.7)	0.03
Insufficienza renale acuta	23 (6.0)	54 (15.1)	<0.001	23 (6.0)	54 (15.1)	<0.001
Shock cardiogeno	9 (2.3)	11 (3.1)	0.51	9 (2.3)	11 (3.1)	0.51
Perforazione cardiaca	5 (1.3)	0	0.03	5 (1.3)	0	0.03
Impianto di PM definitivo	76 (19.8)	25 (7.1)	<0.001	85 (22.3)	38 (11.3)	<0.001
Comparsa o peggioramento di fibrillazione atriale	45 (11.7)	108 (30.5)	<0.001	60 (15.9)	115 (32.7)	<0.001

Tabella 3 – I risultati degli end point secondari del Corevalve High Risk Study Clinical Trial. Sanguinamento associato a pericolo di vita o invalidante è stato definito come un sanguinamento fatale; sanguinamento in un'area critica o organo (es, intracranico, intraspinale, intraoculare o pericardico che ha necessitato di pericardiocentesi), o sanguinamento intramuscolare complicato da sindrome compartimentale, sanguinamento causa di shock cardiogeno o ipotensione severa nel quale è stato necessario l'utilizzo di agenti vasopressori o di chirurgia; sanguinamento associato a riduzione marcata dei livelli di emoglobina di almeno 5 g/dl oppure sanguinamento per il quale sono state trasfuse 4 unità o più di sangue. Sanguinamenti maggiori sono stati definiti come sanguinamenti associati a riduzione dei livelli di emoglobina di almeno 3 g/dl oppure per il quale sono state trasfuse 2 o 3 unità di sangue; in aggiunta sanguinamenti maggiori sono sanguinamenti non associati a pericolo di vita o non invalidanti. Modificata da Adams et al N Engl J Med¹⁸

notevole riduzione dell'entità del rigurgito (che diventa lieve o assente).

Questi migliori outcomes possono essere attribuiti all'utilizzo della TAC per valutare la corretta dimensione dell'annulus e quindi della taglia della protesi prima dell'arruolamento, al posizionamento più alto della protesi all'interno dell'annulus nativo e alla composizione in nitanol della protesi che ne determina una sostenuta espansione. Lo studio ha sottolineato che la mortalità dopo la chirurgia tradizionale dei pazienti randomizzati al braccio chirurgico è stata inferiore (4.5%) rispetto alla frequenza stimata per i criteri di inclusione nello studio (>15%) suggerendo che la popolazione del trial potrebbe essere più a basso rischio del previsto.

LA PROTESI BALLOON EXPLANDIBLE EDWARDS SAPIEN

La protesi Edwards Sapien (Edwards Lifesciences LLC, Irvine, CA, USA) è costituita da un grosso stent cilindrico in cromo cobalto con elevata forza radiale composto di acciaio inossidabile con un palloncino espandibile, a cui è attaccato una valvola cardiaca tricuspide in pericardio bovino (Figura 5). L'ancoraggio della protesi e la funzione della valvola sono entrambi intra-anulari.

La valvola ha subito modifiche e miglioramenti tecnici dalla prima protesi. La SAPIEN 3 permette un controllo ottimale del posizionamento e del rilascio della valvola, un'emodinamica ottimale dovuta all'espansione circolare dell'anulus, una bassa frequenza di complicanze: un "mantello" in tessuto è cucito al telaio per attenuare il rigurgito paravalvolare aortico, e la ridotta altezza dello stent riduce la probabilità di PM definitivo. Le cuspidi vengono inoltre preparate con un trattamento anticalcificazioni per migliorarne la durata.

Anche questa valvola presenta 4 misure:

- 20 mm per anulus da 16 a 19 mm
- 23 mm per anulus da 18 a 22 mm
- 26 mm per anulus compresi tra 21-25 mm
- 29 mm per anulus compresi tra 24 e 28 mm.

DATI CLINICI DELLA EDWARDS SAPIEN

Il trial clinico PARTNER è stato il primo studio randomizzato. Nello studio PARTNER²²⁻²³ sono stati arruolati i pazienti sintomatici con SA severa per i quali la chirurgia convenzionale è associata ad alto rischio. La SA è stata definita severa quando è presente un'area valvolare aortica <0.8 cm², un gradiente transvalvolare aortico medio ≥40 mmHg, o un Vmax >4 m/sec. Tutti i pazienti erano in classe NYHA II, III o IV.

I pazienti sono stati divisi in 2 gruppi: in un gruppo erano arruolati pazienti considerati candidabili a chirurgia, pur avendo alto rischio chirurgico, un EuroSCORE logistico > 25% o condizioni coesistenti che condizionavano un rischio predetto di morte a 30 giorni dopo l'intervento chirurgico ≥15% (PARTNER A); e un secondo gruppo in cui i pazienti non sono stati considerati candidati idonei alla chirurgia per condizioni coesistenti associati ad una probabilità di morte o gravi complicanze irreversibili a 30 giorni dopo l'intervento chirurgico ≥50% (PARTNER B).

Il trial clinico randomizzato multicentrico sull'impianto di valvola aortica transcateretere EDWARDS SAPIEN (PARTNER US) è composto da 2 studi clinici randomizzati paralleli prospettici e multicentrici. Nel PARTNER B²¹ i pazienti considerati inoperabili sono stati randomizzati a TAVI o a terapia medica massimale compresa la valvuloplastica.

Ad 1 anno il tasso di mortalità per tutte le cause (endpoint primario) è stato del 30,7% nel gruppo TAVI rispetto al 50,7% nel gruppo terapia medica standard. La frequenza di ospedalizzazione ripetuta a 1 anno di follow-up (analisi di Kaplan-Meier) è stata del 42,5% con TAVI rispetto al 71,6% con la terapia standard. Stroke maggiori si sono verificati più frequentemente nel gruppo TAVI che nel gruppo terapia standard a 30 giorni (5,0% vs 1,1%, P = 0.06) e ad 1 anno (7,8% vs 3,9%, P = 0,18). Tuttavia, la frequenza dell'end point composito di ictus maggiore o morte per qualsiasi causa (analisi di Kaplan-Meier) era ancora significativamente più bassa nel gruppo TAVI rispetto al gruppo terapia standard (33,0% vs 51,3% a 1 anno; P <0.001). Come atteso, le complica-

ze vascolari e i sanguinamenti maggiori sono significativamente più elevati del gruppo TAVI rispetto al gruppo terapia medica standard.

Nel PARTNER A²² i pazienti ad alto rischio chirurgico sono stati randomizzati a TAVI versus chirurgia standard. In 25 centri sono stati randomizzati 699 pazienti ad alto rischio con SA severa sintomatica. I criteri di inclusione per lo studio erano:

- 1 SA severa (area valvolare <0.8 cm² con gradiente medio almeno di 40 mmHg o velocità di picco almeno di 4 m/sec).
- 2 Pazienti considerati ad alto rischio per complicanze operatorie o morte sulla base di comorbidità associate con un rischio di mortalità di almeno il 15% a 30 giorni dalla procedura. La determinazione conclusiva dell'elevato rischio operatorio è stata dettata dal Cardiocirurgo di ogni Centro partecipante, usando come linea guida un STS score di almeno il 10%.

I criteri di esclusione dallo studio erano: aorta bicuspidale, assenza di calcificazioni, malattia coronarica severa concomitante, FE <20%, diametro dell'annulus <18 o >25 mm (lo studio è iniziato quando ancora non era disponibile l'ampia varietà di protesi attuali), severa insufficienza mitralica od aortica, recenti eventi neurologici, severa insufficienza renale.

L'end point primario dello studio è stato la mortalità per ogni causa ad un anno nella popolazione intention to treat. Gli end point secondari includevano la mortalità cardiovascolare per ogni causa, la classe funzionale NYHA, ripetute ospedalizzazioni per problemi legati alla procedura o deterioramento clinico, infarto miocardico, stroke, insufficienza renale acuta, complicanze vascolari, sanguinamenti, 6-minute walk distance, e performance valvolare (valutata all'ecocardiografia).

I pazienti sono stati sottoposti a follow up durante l'ospedalizzazione, a 30 giorni, a sei mesi ed ad un anno e poi annualmente.

Nel gruppo transcateretere, 244 pazienti sono stati trattati con TAVI per via transfemorale, 104 per via transapicale. 351 pazienti sono stati assegnati alla chirurgia standard.

Quando confrontati con i pazienti trattati per via transfemorale, quelli trattati per via transapicale si presentavano con maggiori fattori di rischio (maggiore frequenza di by pass pregressi, di eventi cerebrovascolari e di malattia vascolare) nonostante l'STS score era simile nei due gruppi. Nell'analisi intention to treat la frequenza di mortalità per ogni causa a 30 giorni è stata 3.4% nel gruppo transcateretere e 6.5% nel gruppo chirurgico (p=0.07). Nell'analisi as treated, 5.2% nel gruppo TAVI e 8% nel gruppo chirurgia. Ad un anno la frequenza di mortalità per tutte le cause è stata 24.2% nel gruppo TAVI e 26.8% nel gruppo chirurgia (p=0.44). La mortalità dei pazienti sottoposti a chirurgia a 30 giorni è stata dell'8%, inferiore rispetto al valore medio previsto con STS score (11.8% valore medio) al momento dell'arruolamento.

La frequenza di tutti gli eventi neurologici [stroke e attacchi ischemici transitori(TIA)] è stata più alta nel gruppo TAVI rispetto al gruppo chirurgia a 30 giorni (5.5% vs 2.4%, p=0.04). Gli stroke maggiori sono stati 3.8% nel gruppo TAVI e 2.1% nel gruppo chirurgia a 30 giorni e 5.1% e 2.4% rispettivamente ad un anno.

A 30 giorni più pazienti del gruppo TAVI presentano una riduzione della classe NYHA rispetto alla chirurgia (classe II o minore) (p<0.001). L'efficacia della procedura percutanea è confermata dai dati ecografici ad un anno: i pazienti sottoposti a TAVI continuavano ad avere un gradiente transvalvolare medio di 10.2 mmHg versus 11.5 dei pazienti chirurgici con un'area valvolare rispettivamente di 1.59 cm² vs 1.44 cm². Rigurgito paravalvolare moderato o severo è più frequente nelle procedure transcateretere sia a 30 giorni (12.2 vs 0.9%) che ad un anno (6.8 vs 1.9% p<0.001). La Tabella 4 mostra i risultati a 30 giorni ed ad un anno degli altri end point.

In questo studio è stata dimostrata l'ipotesi di NON INFERIORITÀ ipotizzata in origine nel PARTNER: la TAVI è simile alla chirurgia per la mortalità ad un anno in pazienti con elevato rischio chirurgico di morte o complicanze irreversibili. Come già evidenziato in precedenti Registri, la mortalità a trenta giorni dei pazienti sottoposti a TAVI per via transapicale è più alta rispetto alla procedura effettuata per via transfemorale.

Nel braccio sottoposto a intervento per via trans apicale, i pazienti presentavano maggiori comorbidità, era necessaria una curva di apprendimento maggiore per gli operatori, sono stati trattati un minor numero di pazienti ed esistono importanti differenze procedurali. La maggior parte degli stroke (più frequenti nelle procedure transcateretere) sono correlati alla procedura ed embolici.

Come sottolineato nel paragrafo precedente le differenze principali con il Corevalve High Risk Study Clinical Trial riguardano la presenza di SUPERIORITÀ rispetto alla chirurgia (nello studio con la protesi autoespandibile) e la minore incidenza di complicanze cerebrali.

Bisogna ricordare come gli autori stessi del PARTNER

sottolineino, che nello studio è stata utilizzata una versione primordiale del device rispetto ai device utilizzati attualmente e che i centri non avevano precedenti esperienze con procedure transcateretere.

Sono stati pubblicati anche i risultati a 2 anni del PARTNER²⁴: la TAVI continua ad essere una valida alternativa alla chirurgia nei pazienti ad alto rischio. I due trattamenti (TAVI e SAVR) sono simili per quanto riguarda la mortalità (33.9% in TAVI e 35% in chirurgia), la riduzione dei sintomi ed i miglioramenti emodinamici della valvola, il rigurgito paravalvolare è sempre più frequente nei pazienti sottoposti a TAVI ed è associato con un incremento della mortalità tardiva.

OUTCOMES PROCEDURALI A 30 GIORNI ED AD 1 ANNO NELLA POPOLAZIONE INTENTION TO TREAT						
OUTCOME	30 GIORNI			1 ANNO		
	TAVI (N=348) no. Pz (%)	Chirurgia (N=351) no. Pz (%)	P Value	TAVI (N=348) no. Pz (%)	Chirurgia (N=351) no. Pz (%)	P Value
Mortalità						
• Per ogni causa	12 (3.4)	22 (6.5)	0.07	82 (24.2)	89 (26.8)	0.44
• Per cause cardiache	11 (3.2)	10 (3.0)	0.90	47 (14.3)	40 (13)	0.63
Ripetute ospedalizzazioni	15 (4.4)	12 (3.7)	0.64	58 (18.2)	45 (15.5)	0.38
Stroke o Attacco Ischemico Transitorio (TIA)	19 (5.5)	8 (2.4)	0.04	27 (8.3)	13 (4.3)	0.04
• TIA	3 (0.9)	1 (0.3)	0.33	7 (2.3)	4 (1.5)	0.47
• Stroke minor	3 (0.9)	1 (0.3)	0.34	3 (0.9)	2 (0.7)	0.84
• Stroke major	13 (3.8)	7 (2.1)	0.20	17 (5.1)	8 (2.4)	0.07
Morte per ogni causa o Stroke major	24 (6.9)	28 (8.2)	0.52	96 (26.5)	93 (28)	0.68
Infarto Miocardico	0	2 (0.6)	0.16	1 (0.4)	2 (0.6)	0.69
Complicanza vascolari (totali)	59 (17)	13 (3.8)	<0.001	62 (18)	16 (4.8)	<0.001
• Maggiori	38 (11)	11 (3.2)	<0.001	39 (11.3)	12 (3.5)	<0.001
Insufficienza renale acuta (IRA) con valori di creatininemia > 3 mg/dl	4 (1.2)	4 (1.2)	0.95	12 (3.9)	8 (2.7)	0.41
• Dialisi	10 (2.9)	10 (3)	0.95	18 (5.4)	20 (6.5)	0.56
Maggiori Sanguinamenti	32 (9.3)	67 (19.5)	<0.001	49 (14.7)	85 (25.7)	<0.001
Endocardite	0	1 (0.3)	0.32	2 (0.6)	3 (1.0)	0.63
Fibrillazione atriale di nuova insorgenza	30 (8.6)	56 (16)	0.006	42 (12.1)	60 (17.1)	0.07
Pace Maker definitivo	13 (3.8)	12 (3.6)	0.89	19 (5.7)	16 (5.0)	0.68

Tabella 4 – Risultati dello studio Partner A. Modificata da Smith et al N Engl J Med June 2011, 364;23

CONCLUSIONI

La SA calcifico-degenerativa è attualmente la patologia valvolare più comune, con un'incidenza del 2-7%, nella popolazione di età superiore ai 65 anni. La SA è definita severa se l'area valvolare è inferiore a 1 cm², Gmed > 40 mmHg o Vmax >4 m/s. L'ostruzione all'efflusso determina un aumento della pressione all'interno della camera ventricolare sinistra, primum movens dell'intera fisiopatologia della SA.

La SA provoca un afterload mismatch e un esaurimento della riserva del precarico determinando un progressivo ed inesorabile deterioramento della funzione ventricolare sinistra. L'impianto della valvola aortica elimina l'ostruzione all'efflusso, l'afterload mismatch, recupera la riserva del precarico e normalizza la FE (se il miocardio non è irreversibilmente danneggiato).

L'insorgenza dei sintomi è un punto cruciale nella storia naturale della malattia, causando un improvviso e drammatico peggioramento della prognosi.

La comparsa dei sintomi di SA è la base per l'indicazione all'intervento, dal momento che tutti gli studi hanno dimostrato una relazione tra l'insorgenza dei sintomi e gli eventi avversi.

Tuttavia, i pazienti asintomatici con SA e una velocità di picco superiore a 4,5 m/s hanno comunque una prognosi sfavorevole. Nella pratica clinica, almeno il 30% dei pazienti con SA severa sintomatica non viene sottoposto ad intervento chirurgico di AVR, a causa dell'età avanzata, disfunzione ventricolare sinistra o per la presenza di comorbidità multiple.

Per questi pazienti, che sono ad alto rischio chirurgico, un trattamento meno invasivo può essere una valida alternativa. La TAVI è ormai una procedura che ha oltrepassato la fase sperimentale con ottimi risultati negli studi clinici randomizzati per quanto riguarda efficacia e sicurezza, diventando quasi routinaria nei laboratori di emodinamica. Probabilmente, appena disponibili i risultati degli studi clinici randomizzati sui pazienti a rischio intermedio, le indicazioni che abbiamo visto nelle ultime Linee Guida AHA ACC 2014 saranno francamente ampliate.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Vahanian A, Alferi O, Andreotti F, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012) *Eur Heart J* 2012; 33: 2451–2496.
- 2 Lung B, Baron G, Butchart EG, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on valvular heart disease. *Eur Heart J* 2003; 24: 1231 – 1243.
- 3 Varadarajan P, Kapoor N, Bansal RC, et al. Survival in elderly patients with severe aortic stenosis is dramatically improved by aortic valve replacement: Results from a cohort of 277 patients aged ≥80 years. *Euro J Cardiothorac Surg* 2006; 30: 722 – 727.
- 4 Piazza N, de Jaegere P, Schultz C, et al. Anatomy of the aortic complex and its implications for trans-catheter implantation of the aortic valve. *Circ Cardiovasc Intervent* 2008; 1: 74 – 81.
- 5 Webb JG, Chandavimol M, Thompson CR, et al. Percutaneous aortic valve implantation retrograde from the femoral artery. *Circulation* 2006; 113: 842 – 850.
- 6 Ross J, Braunwald E. Aortic Stenosis. *Circulation* 1968; 38(Suppl): 61–67.
- 7 Gravanis MB, Robinson PH, Hertzler GL. Hypertrophic cardiomyopathy evolving into a hypokinetic and dilated left ventricle: Coronary embolization as a probable pathogenetic mechanism. *Clin Cardiol* 1990; 13: 500 – 505.
- 8 Rick A, Nishimura, Catherine M. Otto, Robert O. Bonow, et al 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014; 129:e521-e643.
- 9 Ross J Jr, Braunwald E. The study of left ventricular function in man by increasing resistance to ventricular ejection with angioten- sin. *Circulation* 1964; 29: 733 – 749.
- 10 Ross J Jr, Covell JW, Sonnenblick EH, et al. Contractile state of the heart characterized by force-velocity relations in variably afterloaded and isovolumic beats. *Circ Res* 1966; 18: 149 – 163.
- 11 MacGregor DC, Covell JW, Mahler F, et al. Relations between afterload, stroke volume, and descending limb of Starling's curve. *Am J Physiol* 1974; 227: 884 – 890.
- 12 Spaccarotella C, Mongiardo A, Indolfi C. Pathophysiology of Aortic Stenosis and Approach to Treatment With Percutaneous Valve Implantation. *Circulation Journal* 2011; 75: 11 – 19.
- 13 Spaccarotella C, Mongiardo A, Indolfi C. Epidemiologia, Fisiopatologia e Prognosi dei Pazienti con Stenosi Valvolare Aortica. *Il Giornale Italiano di Cardiologia Invasiva* N. 3, 2010; 3-10.
- 14 Ross J Jr. Afterload mismatch and preload reserve: A conceptual framework for the analysis of ventricular function. *Prog Cardiovasc Dis* 1976; 18: 255 – 264.
- 15 Ross J Jr. Afterload mismatch in aortic and mitral valve disease: Implications for surgical therapy. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5: 811 – 826.
- 16 Dumesnil JG, Pibarot P, Carabello B. Paradoxical low flow and/or low gradient severe aortic stenosis despite preserved left ventricular ejection fraction: implications for diagnosis and treatment., *Eur Heart J* 2010;31:281-289.

- 17 Bach DS, Siao D, Girard SE, et al. Evaluation of patients with severe symptomatic aortic stenosis who do not undergo aortic valve replacement: The potential role of subjectively overestimated operative risk. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2009; 2: 533 – 539.
- 18 Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ et al. Transcatheter Aortic Valve Replacement with a Self Expanding Prosthesis. *N Engl J Med* 370; 19. 2014.
- 19 Blanke P, Spira EM, Ionasec R, et al. Semiautomated quantification of aortic annulus dimensions on cardiac CT for TAVR. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014 Mar;7(3):320-2.
- 20 Athappan G, Patvardhan E, Tuzcu EM, et al. Incidence, predictors, and outcomes of aortic regurgitation after transcatheter aortic valve replacement: meta-analysis and systematic review of literature. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Apr 16;61(15):1585-95.
- 21 Petronio AS, De Carlo M, Giannini C, et al. Subclavian TAVI: more than an alternative access route. *EuroIntervention*. 2013 Sep 10;9 Suppl:S33-7.
- 22 Leon MB, Smith CR, Mack M, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med* 2010; 363: 1597 – 1607.
- 23 Smith CR, Leon MB, Mack MJ, et al. Transcatheter versus Surgical Aortic Valve Replacement in High Risk Patients. *N Engl J Med* 2012; 364: 2187 – 2198.
- 24 Kodali SK, Williams MR, Smith CR, et al. Two Year Outcomes after Transcatheter or Surgical Aortic Valve Replacement. *N Engl J Med* 2012; 366: 1686 – 1695.

Highlights dall'European Society of Cardiology Congress 2014: Lo studio PARADIGM-HF

Highlights from the European Society of Cardiology Congress 2014: the PARADIGM-HF trial

Gianluigi Savarese, Pasquale Perrone Filardi

Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate. Università degli Studi di Napoli "Federico II", Napoli, Italia

Indirizzo per corrispondenza, e-mail: fpperron@unina.it

Key words: heart failure; prognosis; PARADIGM-HF; LCZ696.

RIASSUNTO

Lo scompenso cardiaco (SC) costituisce un rilevante problema di salute pubblica rappresentando la più importante causa di ospedalizzazione negli ultrasessantacinquenni e una delle patologie dal più grande impatto sulla spesa sanitaria nazionale. Gli inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone rappresentano il fondamento della terapia dello SC cronico in quanto in grado di ridurre la mortalità e la morbilità in tutte le classi di scompenso. Conseguentemente, ogni nuova terapia dello SC è stata finora testata in aggiunta agli inibitori del sistema renina-angiotensina. Nello studio PARADIGM-HF la associazione tra valsartan e neprilicina (inibitore delle endopeptidasi) ha dimostrato, in confronto con l'enalapril, di ridurre significativamente la mortalità e la morbilità in pazienti con SC di classe II-III. Lo studio PARADIGM-HF cambierà dunque in maniera sostanziale la strategia di trattamento ottimale dei pazienti con SC.

SUMMARY

Heart failure is a major health problem, representing the leading cause of hospitalization in people aged 65 years or older and having a great impact on the national health expenditures.

Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors radically improved prognosis in patients with heart failure and represent a milestone in heart failure therapy. In the PARADIGM-HF trial the association of neprilysin inhibitor sacubitril and valsartan (LCZ696) significantly reduced mortality and morbidity in class II-III patients with chronic heart failure, compared to standard dose enalapril, on top of conventional therapy. Results of the PARADIGM-HF study will change the future optimal treatment of heart failure patients.

INTRODUZIONE

Lo scompenso cardiaco (SC) rappresenta un importante problema di salute pubblica, con una prevalenza stimata intorno all'1% tra gli ultrasessantacinquenni. All'età di 40 anni il rischio di sviluppare SC è di 1 a 5 sia negli uomini che nelle donne e, sorprendentemente, all'età di 80 anni esso si mantiene intorno al 20% nonostante la più breve

aspettativa di vita ⁽¹⁾. Nonostante i significativi progressi nella diagnosi e nel trattamento, lo SC è attualmente la più importante causa di ospedalizzazione negli ultrasessantacinquenni, con una mortalità stimata intorno al 10% ad 1 anno e al 50% a 5 anni dalla diagnosi. La spesa sanitaria annuale negli Stati Uniti per le 1.1 milioni di ospedalizzazioni per SC si aggira intorno ai 29 milioni di dollari, cifra che corrisponde al 10% della totale spesa sanitaria nazionale ⁽¹⁾.

Questi dati evidenziano quanto sia ancora attuale l'esigenza di sviluppare nuove strategie terapeutiche in questo campo, nonostante i notevoli progressi già ottenuti negli ultimi anni nel trattamento di questa patologia.

GLI INIBITORI DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONE NELLO SC CON RIDOTTA FRAZIONE D'EIEZIONE

Gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE inibitori) rappresentano la pietra miliare del trattamento dello SC con ridotta frazione d'eiezione dal 1987, quando lo studio CONSENSUS (Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study) ha dimostrato una riduzione della mortalità del 40% a 6 mesi, del 31% ad un anno e del 27% a 20 mesi di follow-up nei 127 pazienti trattati con enalapril (da 2.5 a 40 mg/die) rispetto ai 126 arruolati nel braccio placebo, tutti in classe NYHA IV. I benefici in termini di mortalità evidenziati nei pazienti randomizzati ad enalapril sono stati affiancati da un significativo miglioramento dei sintomi (espresso come miglioramento della classe NYHA), da un favorevole rimodellamento cardiaco e dalla riduzione della necessità di utilizzare altri farmaci per il trattamento della patologia ⁽²⁾. Successivamente, lo studio SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction) ha confermato i benefici indotti dal trattamento con enalapril (da 2.5 a 20 mg/die) in una popolazione più numerosa (1285 pazienti randomizzati ad enalapril e 1284 a placebo) e dalla sintomatologia meno marcata (classe NYHA II-III) rispetto ai pazienti arruolati nel CONSENSUS, dimostrando una riduzione della mortalità del 16% a 4 anni a favore dei trattati ⁽³⁾.

I benefici in termini di riduzione della mortalità non sono stati definitivamente confermati dalla associazione tra ACE inibitori ed antagonisti del recettore dell'angiotensina (ARB). Infatti, lo studio Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial) ha dimostrato assenza di beneficio in termini di mortalità nei pazienti trattati con valsartan (160 mg/die) in aggiunta ad ACE inibitori (n=2511) rispetto al gruppo placebo (n=2499) durante un follow-up medio di 23 mesi; tuttavia l'outcome composito (che includeva arresto cardiaco sottoposto a rianimazione, ospedalizzazione per SC, somministrazione per via endovenosa di inotropi o vasodilatatori per 4 ore o più in assenza di ospedalizzazione) è risultato significativamente ridotto del 13.2% a favore dei trattati ⁽⁴⁾. Successivamente, lo studio CHARM (Candesartan in Heart failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity) ha mostrato una riduzione significativa del 18% dell'outcome primario (composito di morte cardiovascolare e ospedalizzazione per SC) e del rischio di morte per tutte le cause del 12% nei pazienti trattati con candesartan (32 mg/die) in aggiunta alla terapia convenzionale per lo SC (n=2289) rispetto ai pazienti trattati con la sola terapia standard (n=2287) durante un follow-up mediano di 40 mesi ⁽⁵⁾. In considerazione dei dati ottenuti dagli studi di intervento, gli ARB sono considerati una valida alternativa agli ACE inibitori, quando questi ultimi non sono utilizzabili a causa di effetti avversi (principalmente tosse) ⁽⁶⁾. Viceversa, l'impiego degli antagonisti del recettore dell'aldosterone ha dimostrato di migliorare la prognosi nei pazienti con SC, quando aggiunto alla terapia convenzionale. Lo studio RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study) ha evidenziato che l'aggiunta dello spironolattone (25 mg/die) alla terapia standard per lo SC determina una riduzione significativa del rischio di morte del 30% ed un miglioramento della sintomatologia rispetto al placebo, valutata in 1663 pazienti in classe NYHA IV durante un follow-up medio di 24 mesi ⁽⁷⁾. Più recentemente lo studio EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure) ha dimostrato che l'eplerenone (da 25 a 50 mg/die) in aggiunta alla terapia convenzionale, induceva

una riduzione significativa dell'outcome primario (composito di morte cardiovascolare ed ospedalizzazione per SC) del 37%, del rischio di morte per tutte le cause e di morte cardiovascolare del 24% in 2737 pazienti in classe NYHA II-III ⁽⁸⁾.

LO STUDIO PARADIGM-HF

All'ESC Congress 2014 sono stati presentati i risultati dello studio PARADIGM-HF (Prospective Comparison of ARNI [Angiotensin Receptor–Neprilysin Inhibitor] with ACEI [Angiotensin-Converting–Enzyme Inhibitor] to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure), che lascia intravedere prospettive innovative nella terapia dello SC ⁽⁹⁾. Il farmaco testato nello studio PARADIGM-HF è LCZ696, una combinazione dell'inibitore della neprilisina sacubitril (AHU377) e valsartan. La neprilisina è una endopeptidasi neutra che degrada numerosi peptidi vasoattivi endogeni, inclusi i peptidi natriuretici, la bradichinina e l'adrenomedullina ⁽¹⁰⁻¹²⁾. L'inibizione della neprilisina aumenta i livelli di queste sostanze che contrastano l'iperattivazione neuroendocrinale che determina vasocostrizione, ritenzione di sodio e rimodellamento, fenomeni tipici dello SC ^(13,14). Sebbene l'inibizione simultanea del sistema renina-angiotensina e della neprilisina avesse mostrato effetti favorevoli sinergici rispetto all'inibizione dei singoli sistemi, l'inibizione combinata delle endopeptidasi e dell'enzima di conversione dell'angiotensina con omapatrilat, confrontata ad enalapril, non ha dimostrato superiorità di efficacia nella riduzione di morte ed ospedalizzazione ed ha determinato maggiore incidenza di angioedema in uno studio clinico di fase III in pazienti con SC, determinando il ritiro del farmaco dallo sviluppo clinico ⁽¹⁵⁻¹⁷⁾.

Nello studio PARADIGM-HF ⁽⁹⁾ sono stati randomizzati in doppio cieco 8442 pazienti in classe NYHA II-IV e ridotta frazione d'eiezione al trattamento con LCZ696 (200 mg/die; n=4187) o enalapril (20 mg/die; n=4212). Lo studio è stato interrotto dopo un follow-up mediano di 27 mesi per un beneficio netto a favore di LCZ696. Il farmaco sperimentale, infatti, ha determinato rispetto al braccio

trattato con enalapril, una riduzione del 20% dell'outcome primario (composito di morte cardiovascolare e ospedalizzazione per SC), ed una riduzione del rischio di morte per tutte le cause e di morte cardiovascolare del 16% e del 20%, rispettivamente. Inoltre, LCZ696 ha anche ridotto del 21% il rischio di ospedalizzazione per SC e migliorato la sintomatologia e la qualità di vita dei pazienti (valutati mediante il Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire). I pazienti randomizzati a LCZ696 hanno presentato maggiore incidenza di ipotensione sintomatica, ma un rischio più basso di iperpotassiemia e di rialzo dei livelli di creatinina rispetto al gruppo controllo.

IMPLICAZIONI CLINICHE

Lo studio PARADIGM-HF è destinato a rappresentare una pietra miliare nella terapia dello SC cronico, con importanti implicazioni di ordine clinico che saranno incorporate dalle Linee Guida nelle prossime revisioni.

Ciò dipende non solo dalla solidità dei risultati ma anche dal disegno clinico dello studio, incentrato, per la prima volta dopo la introduzione degli ACE inibitori nella terapia dello SC, non sul concetto dell'add on (ovvero di un nuovo farmaco che si somma alla terapia standard dello SC) ma su quello di una terapia alternativa agli ACE-inibitori. I risultati dello studio introdurranno nelle Linee Guida, con il massimo livello di raccomandazione, la possibilità per il clinico di utilizzare la combinazione neprilisina-valsartan al posto dell'ACE inibizione, in pazienti con SC che siano comunque trattati con gli altri farmaci raccomandati, inclusi i beta bloccanti (utilizzati in oltre il 90% della popolazione) e gli antagonisti dell'aldosterone (utilizzati in oltre il 50% dei pazienti).

Si profila dunque per il trattamento dello SC cronico di classe II-III NYHA un sostanziale cambiamento nell'approccio terapeutico che, alla luce dei benefici dimostrati dallo studio PARADIGM-HF, sposterà la combinazione terapeutica oggi raccomandata rappresentata da ACE-inibitori, beta bloccanti ed antagonisti dell'aldosterone a quella futura di LCZ696, beta bloccanti ed antagonisti dell'aldosterone.

BIBLIOGRAFIA

1. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al. Heart disease and stroke statistics-2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123:e18-e209.
2. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987;316:1429-35.
3. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:293-302.
4. Cohn JN, Tognoni G; Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1667-75.
5. Young JB, Dunlap ME, Pfeffer MA, et al. Mortality and morbidity reduction with Candesartan in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction: results of the CHARM low-left ventricular ejection fraction trials. *Circulation* 2004;110:2618-26.
6. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2012;33:1787-847.
7. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:709-17.
8. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011;364:11-21.
9. McMurray JJ1, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-Nepriylsin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2014 Aug 30. [Epub ahead of print].
10. Cruden NL, Fox KA, Ludlam CA, et al. Neutral endopeptidase inhibition augments vascular actions of bradykinin in patients treated with angiotensin-converting enzyme inhibition. *Hypertension* 2004;44:913-8.
11. Rademaker MT, Charles CJ, Espiner EA, et al. Neutral endopeptidase inhibition: augmented atrial and brain natriuretic peptide, haemodynamic and natriuretic responses in ovine heart failure. *Clin Sci (Lond)* 1996;91:283-91.
12. Wilkinson IB, McEnery CM, Bon-gaerts KH, et al. Adrenomedullin (ADM) in the human forearm vascular bed: effect of neutral endopeptidase inhibition and comparison with proadrenomedullin NH2-terminal 20 peptide (PAMP). *Br J Clin Pharmacol* 2001;52:159-64.
13. Maric C, Zheng W, Walther T. Interactions between angiotensin II and atrial natriuretic peptide in renomedullary interstitial cells: the role of neutral endopeptidase. *Nephron Physiol* 2006;103:149-56.
14. Kuhn M. Molecular physiology of natriuretic peptide signalling. *Basic Res Cardiol* 2004;99:76-82.
15. Rademaker MT, Charles CJ, Espiner EA, et al. Combined neutral endopeptidase and angiotensin-converting enzyme inhibition in heart failure: role of natriuretic peptides and angiotensin II. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998;31:116-25.
16. Trippodo NC, Fox M, Monticello TM, et al. Vasoepitidase inhibition with omapatrilat improves cardiac geometry and survival in cardiomyopathic hamsters more than does ACE inhibition with captopril. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999;34:782-90.
17. Packer M, Califf RM, Konstam MA, et al. Comparison of omapatrilat and enalapril in patients with chronic heart failure: the Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events (OVERTURE). *Circulation* 2002;106:920-6.

La gestione del paziente con cardiopatia ischemica cronica nel territorio: nuove opportunità terapeutiche

Management of the patient with chronic ischemic heart disease in the territory: new therapeutic opportunities

Renato Nami^{(1)*}, Enrico Orsini^{(2)*}, Igor Monducci⁽³⁾, Antonio Vittorio Panno⁽⁴⁾, Vincenzo Romano⁽⁵⁾, Giovanni Battista Zito⁽⁶⁾, Pasquale Perrone Filardi⁽⁷⁾
⁽¹⁾ Docente di Cardiologia, Università degli Studi di Siena, Consigliere Nazionale ANCE-Cardiologia del Territorio; ^(*) Co-primo Autore; ⁽²⁾ Dirigente U.O. Malattie Cardiovascolari 1 Universitaria, Dipartimento Cardioracico e Vascolare, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, Membro Comitato Scientifico ARCA; ^(*) Co-primo Autore; ⁽³⁾ Specialista in Cardiologia, Reggio Emilia, Membro Comitato Scientifico ARCA; ⁽⁴⁾ Specialista in Cardiologia, Casteldaccia (PA), Vice-Presidente ANCE-Cardiologia del Territorio; ⁽⁵⁾ Docente di Cardiologia, Università degli Studi Federico II di Napoli, Presidente SICEX (ANCE-Cardiologia del Territorio); ⁽⁶⁾ Specialista in Cardiologia, Pompei (NA), Presidente ARCA; ⁽⁷⁾ Professore Associato di Cardiologia, Direttore Scuola di Specializzazione in Malattie dell'Apparato Cardiovascolare, Università degli Studi Federico II di Napoli.

Indirizzo per corrispondenza, email: fpperron@unina.it

Parole chiave: Angina pectoris, Cardiopatia ischemica, Cardiopatia ischemica cronica, Linee guida ESC 2013, Farmaci anti-anginosi, Rivascolarizzazione coronarica

Key words: Angina pectoris, Myocardial ischaemia, Stable coronary artery disease, 2013 ESC guidelines 2013, anti-ischaemic drugs, Coronary revascularization

RIASSUNTO

Questo documento, congiuntamente promosso da due Società Scientifiche Nazionali, l'ARCA e l'ANCE, che riuniscono prevalentemente Cardiologi che operano nel territorio, richiama l'attenzione della classe medica su un te-

ma molto vasto e complesso, quello della cardiopatia ischemica cronica. Questa patologia, la cui prevalenza è in aumento e di grande rilevanza sociale, identifica un gruppo molto eterogeneo di pazienti sia dal punto di vista clinico che prognostico. Pertanto, in questa popolazione di pazienti, è necessario intervenire con una corretta stratificazione del rischio, per poter prendere la decisione terapeutica più appropriata, conservativa od interventistica. Inoltre, dato che più della metà dei pazienti con angina cronica, nonostante il trattamento, sono ancora sintomatici, le recenti Linee Guida della Società Europea di Cardiologia (ESC) del 2013 sulla gestione della cardiopatia ischemica cronica, suggeriscono un interessante approccio terapeutico, rappresentato da nuove molecole antianginose, come ivabradina e ranolazina. Infatti, questi farmaci vengono considerati, attualmente, di fon-

damentale importanza nell'armamentario farmacologico per il trattamento della cardiopatia ischemica cronica, alla luce soprattutto della crescente mole di evidenze clinico-scientifiche a loro supporto che ne hanno suffragato il beneficio dell'utilizzo nell'ambito del controllo sintomatologico della cardiopatia ischemica cronica. Purtroppo, attualmente, per alcuni di questi nuovi farmaci, ed in particolare per ranolazina, vi sono sul territorio nazionale notevoli difficoltà per la prescrizione da parte dei medici e dei cardiologi del territorio, per le difformità di accesso alle cure non solo tra le varie Regioni, ma anche tra le varie Aziende Sanitarie Locali relativamente ai Piani Terapeutici ed Enti prescrittori. Pertanto, è auspicabile che nell'immediato futuro, la classe medica possa disporre di tutti gli strumenti terapeutici più innovativi, indipendentemente dall'area geografica di appartenenza, allo scopo di ridurre la sintomatologia e gli eventi coronarici dei pazienti con angina cronica e di migliorare, quindi, la loro prognosi, aspettativa e qualità di vita.

SUMMARY

This document, jointly promoted by two National Scientific Societies, ARCA and ANCE, bringing together Cardiologists, who mainly operate in the territory, focuses the attention of the medical class on a very large and complex topic, that of chronic ischemic heart disease. This disease, with increasing prevalence and of great social relevance, identifies a very heterogeneous group of patients from the both clinical and prognostic point of view. Therefore, in this patient population, it is necessary to act with a correct risk stratification, in order to take the most appropriate therapeutic decision, conservative or interventional. In addition, given that more than half of patients with chronic angina despite treatment, they are still symptomatic, the recent Guidelines of the European Society of Cardiology (ESC) of 2013 on the management of chronic ischemic heart disease, suggests an interesting therapeutic approach, including new antianginal molecules, such as ivabradine and ranolazine. In fact, these drugs are considered, currently, armory of fundamental importance for the pharmacological treat-

ment of chronic ischemic heart disease, especially in the light of the growing body of clinical and scientific evidence to support them that have supported the benefit usage in the context control signs and symptoms of chronic ischemic heart disease.

Unfortunately, at present, for these new drugs, there are considerable difficulties in the country for prescription by physicians and cardiologists of the territory, for the differences in access to care, not only between the various regions, but also between different Local Health Units, relatively to therapeutic plans and prescribers authorities. Therefore, it is desirable that in the immediate future, the medical class can have all of the most innovative therapeutic tools, regardless of the geographic location, in order to reduce the symptoms and the coronary events of patients with chronic angina and improve, thus, their prognosis, expectancy and quality of life.

PREVALENZA E CAUSE DELLA CARDIOPATIA ISCHEMICA CRONICA CON IMPATTO SULLA QUALITÀ DI VITA

Prevalenza della cardiopatia ischemica cronica

La cardiopatia ischemica cronica stabile (SCAD), insieme alle sindromi coronariche acute, costituisce il quadro clinico più frequente della cardiopatia ischemica. Tale patologia ha notevoli ripercussioni sulla qualità della vita del paziente sia sotto il profilo fisico che psicologico. La SCAD ha una prevalenza che aumenta con l'età, in entrambi i sessi.

Negli uomini varia dal 4-7% tra i 45-54 anni fino al 12-14% tra i 65-84 anni e nelle donne varia dal 5-7% al 10-12% rispettivamente ⁽¹⁾. In particolare, la prevalenza di SCAD risulta più elevata nelle donne di media età, rispetto agli uomini di pari età, probabilmente, per la quota maggiore, nelle donne in questa fascia di età, della CAD funzionale, rappresentata principalmente dalla angina microvascolare ⁽²⁾. La prevalenza di SCAD è in continuo aumento grazie anche alla crescita della vita media delle popolazioni del mondo occidentale con un incremento quasi del 50% nell'ultimo secolo. Oltre all'aumento dell'età media della popolazione, la prevalen-

za della SCAD è in progressivo aumento per il declino di mortalità per eventi coronarici acuti, con conseguente aumento dei soggetti che passano a una fase di stabilità, l'incremento di alcuni fattori di rischio cardiovascolari (CV) quali il diabete mellito ed il miglioramento della diagnostica strumentale e, in particolare, il diffondersi di tecniche non invasive per lo studio dell'anatomia coronarica⁽³⁾. Di rilevanza sociale è il problema della morbilità della SCAD in quanto necessita di trattamenti e valutazioni spesso in regime di ricovero costringendo i pazienti a temporanea inabilità e ad deterioramento della qualità di vita. Nella SCAD il rischio di eventi fatali è notoriamente basso; la mortalità stimata è del 1,5-2% ad un anno e quello di infarto non fatale, del 1% per anno. Comunque, a questo proposito, le stime riportate in letteratura sono però quasi sempre inferiori alla realtà, perché non tengono conto dei soggetti asintomatici ma con malattia coronarica, dei pazienti che hanno manifestazioni cliniche di ischemia in assenza di malattia coronarica, dei pazienti che hanno una malattia coronarica nota ma manifestazioni cliniche diverse dall'angina, come ad esempio lo scompenso cardiaco a funzione ventricolare sinistra conservata. Inoltre, la SCAD è una condizione che identifica un gruppo estremamente eterogeneo di pazienti, non solo in termini sintomatologici, ma anche prognostici. Diventa quindi di fondamentale importanza, in questa popolazione di pazienti, la stratificazione del rischio per poter prendere la decisione terapeutica più appropriata, conservativa od interventistica.

Cause della cardiopatia ischemica cronica (SCAD)

L'arteriosclerosi (ATS) coronarica è di gran lunga la causa più frequente di SCAD. Numerosi studi epidemiologici, condotti negli ultimi venticinque anni, hanno consentito di individuare alcune variabili individuali che si associano a un maggior rischio di malattia; queste variabili sono state definite fattori di rischio coronarico, condizioni che predispongono allo sviluppo dell'ATS in generale, a livello coronarico in particolare, favorendo il danno endoteliale e quindi, l'insorgenza e sviluppo

della placca ATS⁽⁴⁾. Tali fattori si classificano in:

- 1 **Fattori di rischio CV modificabili**, in quanto possono essere corretti, con modificazioni dello stile di vita e se necessario con trattamento farmacologico:
 - Dislipidemia
 - Iperglicemia
 - Fumo di sigaretta
 - Ipertensione arteriosa
 - Eccesso ponderale
 - Sedentarietà
- 2 **Fattori di rischio CV non modificabili**, in quanto non correggibili:
 - Familiarità
 - Sesso maschile
 - Età
 - Storia di precedenti eventi coronarici

Più recentemente sono state identificate altre condizioni che possono favorire l'aterosclerosi, ma relativamente alle quali le evidenze scientifiche sono decisamente minori. Queste condizioni definite "**Fattori di rischio emergenti**" comprendono:

- Iperomocitemia
- Alti valori di Lp(a)
- Deficit di estrogeni
- Iperfibrinogenemia
- Alti valori fattori fattore VII
- Iperviscosità ematica
- Leucocitosi
- Alti valori di proteina C reattiva
- Microalbuminuria
- *Chlamydia pneumoniae*
- *Prevalenza Helicobacter pylori*

Fisiopatologia dell'ischemia miocardica

In condizioni basali il cuore consuma circa 6,5-10 ml/min/100 gr di tessuto di ossigeno. Tale dispendio serve: 3-5% per l'attività elettrica, 20% per il mantenimento dell'integrità cellulare, 72-75% per l'attività contrattile. A livello miocardico per l'elevata estrazione di O₂ (circa il 70%) l'unico meccanismo di compenso in

caso di aumentato fabbisogno di O₂ è rappresentato da un proporzionale aumento del flusso coronarico, determinato da una vasodilatazione del distretto coronarico arteriolare (vasi di resistenza). La capacità massima di vasodilatazione secondaria a uno stimolo metabolico è definita *Riserva Coronarica*. I fattori che regolano il circolo coronarico si distinguono in anatomici, metabolici, meccanici e neurogeni ⁽⁴⁾.

Fattori anatomici: i vasi coronarici possono essere suddivisi in: vasi di conduttanza (grossi rami epicardici e loro diramazioni) e vasi di resistenza (rami intramiocardici e arteriole). Le resistenze coronariche sono regolate da fattori estrinseci (azione compressiva del miocardio ventricolare) e da fattori intrinseci (di natura neuro-ormonale, miogena e metabolica).

Fattori metabolici: l'aumento della richiesta metabolica del miocardio determina idrolisi di ATP e conseguente liberazione di adenosina nell'interstizio. L'adenosina induce una vasodilatazione (antagonizzando l'ingresso dello ione Calcio all'interno delle cellule muscolari lisce) soprattutto a livello dei vasi di resistenza, con un conseguente aumento del flusso coronarico proporzionale all'aumento delle richieste metaboliche. L'adenosina non è la sola sostanza implicata nel processo (il sistema degli eicosanoidi, l'attività nitrossido sintetasi) ma è verosimilmente la principale.

Fattori meccanici: Il flusso coronarico si attua soprattutto in diastole poiché in sistole i rami intramurali vengono virtualmente occlusi dalla contrazione ventricolare. Ne consegue che la tachicardia predispone allo sviluppo di ischemia, poiché accorcia il tempo di diastole. Gli strati subendocardici sono generalmente i più esposti all'ischemia, soprattutto perché maggiormente esposti alla pressione diastolica endocavitaria.

Fattori neurogeni: Le arterie coronarie sono innervate dal S.N.A. La stimolazione dal ganglio stellato (ortosimpatico) determina vasodilatazione (mediata dai recettori Beta-adrenergici) ma al contempo aumento della contrattilità e della frequenza cardiaca. Il blocco recettoriale Beta induce la comparsa di effetti alfa-mediati (vasocostrizione).

I fattori che intervengono nella genesi dell'ischemia miocardica sono:

- La riduzione del flusso coronarico
- L'aumento del consumo miocardico di ossigeno (MVO₂)

Riduzione del flusso coronarico

Una lesione aterosclerotica di un ramo epicardico determina a valle della stenosi una caduta di pressione proporzionale alla riduzione del calibro vasale. Il gradiente pressorio che si crea stimola la dilatazione dei vasi di resistenza, allo scopo di mantenere un flusso adeguato in condizioni basali. (tale meccanismo è, ad esempio, alla base del quadro clinico dell'angina stabile). Se la stenosi riduce la sezione del ramo epicardico di oltre l'80%, si ha una riduzione del flusso coronarico anche in condizioni basali; in questa situazione l'albero coronarico impegna gran parte della sua "riserva" per mantenere un apporto metabolico adeguato.

Aumento del consumo miocardico di ossigeno (MVO₂)

Un aumento della richiesta di O₂ viene soddisfatto solo dal proporzionale aumento del flusso coronarico. In caso di aumento delle richieste metaboliche, il circolo coronarico può non essere più in grado di far fronte alle richieste, con comparsa di ischemia. L'ischemia interessa inizialmente gli strati subendocardici. Una modulazione del tono coronarico legato a fattori neuroumorali può modificare temporaneamente la riserva coronarica; questo spiega la variabilità della soglia ischemica che abitualmente si osserva in clinica anche nello stesso soggetto.

Quadri clinici della cardiopatia ischemica cronica (SCAD)

Le manifestazioni cliniche della SCAD sono l'angina stabile e la cardiopatia ischemica silente. A sua volta, l'angina stabile è una sindrome caratterizzata da:

- 1 Costanza e ripetibilità dell'evento patogenetico.
- 2 Stabilità clinica
- 3 Bassa incidenza di eventi maggiori a breve e medio termine (morte improvvisa, infarto miocardico)

Differenti meccanismi sono alla base delle varie manifestazioni e quadri clinici della SCAD ⁽⁵⁾.

Questi meccanismi, potendo intervenire da soli o in combinazione comprendono:

1. Stenosi critica di una placca coronarica in sede epicardica;
2. Spasmo focale o diffuso di un'arteria coronarica con o senza placca ATS;
3. Disfunzione microvascolare;
4. Disfunzione ventricolare sinistra (VS), causata da precedente necrosi acuta miocardica e/o ibernazione (Cardiomiopatia ischemica);
5. Cardiopatia ischemica silente (con o senza disfunzione VS).

SCAD e qualità di vita

Nella gestione dei pazienti con angina stabile gli obiettivi del cardiologo sono: l'incremento della quantità e qualità della vita, la riduzione dei sintomi e il miglioramento della prognosi con riduzione degli eventi cardiovascolari acuti. Sicuramente, in tali pazienti, sarà opportuno impostare una terapia medica adeguata al fine di prevenire la progressione della malattia, mantenendo controllati i valori di pressione arteriosa e di colesterolemia, oltre che consigliare una modificazione dello stile di vita, privilegiando l'esercizio fisico aerobico e la dieta. Da ricordare l'acronimo ABCDE in prevenzione cardiovascolare secondaria

- A *Aspirin and Antianginal therapy*;
- B *Beta Blocker and Blood Pressure*;
- C *Cigarette smoking and Cholesterol*;
- D *Diet and Diabetes*;
- E *Educational and Exercise* ⁽⁶⁾.

Tuttavia, secondo i dati pubblicati dall'*Euro Heart Survey* sulla angina stabile ⁽⁷⁾, la maggior parte dei pazienti con SCAD (59%), pur assumendo due o più farmaci anti-anginosi, continua, in larga parte, a soffrire di episodi di ischemia miocardica con conseguente ridotta qualità della vita. In realtà, il meccanismo d'azione dei farmaci tradizionali anti-ischemici, tra cui beta bloccanti, calcio-antagonisti e nitrati, è quello di diminuire la domanda miocardica di ossigeno, esercitando specifici effetti emodinamici. Come è noto, i beta-bloccanti ridu-

cono il consumo miocardico di ossigeno sia a riposo sia sotto sforzo, riducendo la contrattilità miocardica, la pressione arteriosa e la frequenza cardiaca (FC). Nonostante la riduzione della FC a riposo e sotto sforzo, l'apporto di O₂ viene solo modestamente aumentato dall'allungamento della diastole, in quanto il blocco dei beta-recettori a livello delle arteriole di resistenza tende a produrre una riduzione della vasodilatazione che fisiologicamente si associa a un'aumentata richiesta miocardica di O₂ ⁽⁸⁾. I nitroderivati riducono il consumo miocardico di O₂, riducendo il ritorno venoso e le resistenze periferiche, e aumentano il flusso coronarico, riducendo la pressione telediastolica del VS ed il tono delle arteriole coronariche di resistenza. La loro somministrazione, però, causa tachicardia riflessa che aumenta il consumo miocardico di O₂; pertanto vanno somministrati sempre in associazione a un farmaco che riduce la frequenza cardiaca ⁽³⁾. Anche l'impiego dei calcio-antagonisti non-diidropiridinici nei pazienti con SCAD è rivolto a ridurre la FC e la contrattilità miocardica. Purtroppo sia i beta-bloccanti sia i calcio-antagonisti, che riducono la frequenza cardiaca, hanno azioni farmacologiche "non selettive", e la loro azione anti-ischemica è limitata dall'attivazione di sistemi bio-umorali e/o recettoriali correlati alla loro stessa azione farmacologica, quali il sistema renina-angiotensina per i calcio-antagonisti, o la slatentizzazione dei recettori adrenergici alfa per i beta-bloccanti ⁽³⁾. Inoltre, nei pazienti con angina cronica, l'uso di più farmaci tradizionali anti-anginosi è limitato dai loro possibili effetti collaterali. Ad esempio, l'uso dei beta bloccanti è stato correlato al peggioramento del controllo glicemico nei pazienti diabetici e la frequente coesistenza di condizioni di comorbidità (dislipidemia, BPCO, disfunzione autonoma ed ATS periferica) possono rappresentare una ulteriore limitazione all'impiego di questi farmaci. Pertanto, le nuove linee guida ESC sulla gestione della SCAD, riconsiderano il ruolo terapeutico di nuove molecole anti-anginose, come ranolazina e ivabradina, suggerendone l'impiego come farmaci da utilizzare nei pazienti sintomatici in aggiunta o in sostituzione (in caso di intol-

leranza/controindicazioni) a beta bloccanti e/o calcio-antagonisti ⁽⁵⁾. Pertanto, alla luce di queste considerazioni, anche la gestione dei pazienti con SCAD sul territorio, non può prescindere dai moderni approcci terapeutici attualmente disponibili, rivolti ad una ottimizzazione della terapia antianginosa, con evidente riduzione dei sintomi, degli effetti collaterali, e quindi, con un sostanziale miglioramento della qualità di vita.

STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO SECONDO LE LG ESC 2013: SCELTA MEDICA O RIVASCOLARIZZAZIONE

Stratificazione del rischio

La prognosi a lungo termine del paziente con cardiopatia ischemica cronica (SCAD) è correlata a diversi fattori quali: variabili cliniche e demografiche, funzione ventricolare sinistra, risultato di stress test ed anatomia coronarica valutata angiograficamente. La stratificazione del rischio si rende necessaria per identificare i pazienti ad alto rischio di eventi CV che potrebbero trarre beneficio da una rivascolarizzazione al di là della sola riduzione della sintomatologia anginosa. Una logica sequenza di valutazione del rischio CV dovrebbe essere:

1. Stratificazione del rischio basata sulla valutazione clinica
2. Stratificazione del rischio basata sulla funzione ventricolare sinistra
3. Stratificazione del rischio basata sul risultato di stress test
4. Stratificazione del rischio basata sull'anatomia coronarica

Nelle ultime linee guida ⁽⁴⁾, vengono considerati ad alto rischio pazienti con una mortalità annuale >3% . Pazienti a basso rischio quelli con mortalità annuale <1% e pazienti a rischio intermedio, quelli con mortalità annuale $\geq 1\%$ ma $\leq 3\%$.

Stratificazione del rischio basata sulla valutazione clinica

La storia clinica e l'esame obiettivo del paziente, possono fornirci importanti informazioni prognostiche. Nei pazienti con cardiopatia ischemica cronica ipertensione, diabete, fumo di sigaretta ed ipercolesterolemia

(non trattata o non a target nonostante la terapia), sono predittivi di eventi avversi ⁽⁹⁾ così come età, IRC, arteriopatia periferica ⁽¹⁰⁾, pregresso IMA e modalità di insorgenza / severità della sintomatologia anginosa, in particolare se non ben controllata dalla terapia ⁽¹¹⁾.

Stratificazione del rischio basata sulla funzione ventricolare

La funzione ventricolare sinistra (LVEF) è certamente il più potente predittore di sopravvivenza a lungo termine. Nei pazienti con SCAD quando si riduce la LVEF, la mortalità aumenta come già messo in evidenza dal registro CASS ⁽¹²⁾. Per questo motivo un paziente con una LVEF <50% rimane sempre ad alto rischio (mortalità annuale >3%) indipendentemente dalla coesistenza di altri fattori di rischio. Nei pazienti con LVEF ridotta (<50%) è quindi di fondamentale importanza escludere la presenza di stenosi coronariche potenzialmente ischemizzanti ⁽¹³⁾. Per tale motivo nella stratificazione del rischio, si raccomanda di utilizzare sempre una metodica di stress imaging accanto al semplice ECG da sforzo.

Elettrocardiogramma da sforzo

La prognosi dei pazienti con basso rischio clinico di coronaropatia con ECG da sforzo normale è eccellente ⁽¹⁴⁾. In uno studio che prendeva in considerazione pazienti ambulatoriali, il 37% dei quali a basso rischio di eventi CV, sottoposti ad ECG da sforzo ⁽¹⁵⁾, solo l'1% avrebbe presentato successivamente una malattia del TC o morte CV entro i 3 anni. Proprio per questo motivo, nella fase iniziale della stratificazione del rischio, è consigliabile utilizzare tale metodica, indirizzando alla CNG solo i pazienti ad alto rischio. Ricordiamo che i marker prognostici, oltre all'ischemia stress-inducibile (ECG e clinica), includono anche la capacità funzionale del paziente e la risposta pressoria.

Stratificazione del rischio mediante metodiche di stress imaging

ECO-stress (ergometrico o farmacologico)

La metodica di ECO-stress è in grado di stratificare cor-

rettamente i pazienti per il rischio di futuri eventi CV⁽¹⁶⁾. La metodica, nei pazienti che presentano un test negativo, possiede anche un eccellente valore predittivo negativo (morte o IMA <0.5%/anno). Nei pazienti con contrattilità basale del VS entro i limiti, il rischio di eventi futuri si incrementa proporzionalmente alla comparsa, durante il test, di estensione e severità delle anomalie di contrattilità parietale. I pazienti che, durante il test, presentano anomalie di contrazione stress-inducibili in ≥ 3 dei 17 segmenti del modello standardizzato del VS, dovrebbero essere considerati ad alto rischio di eventi (mortalità annuale >3%) e, pertanto, dovrebbero essere inviati all' esecuzione di una CNG⁽¹⁷⁾.

Scintigrafia miocardica perfusionale con stress (ergometrico o farmacologico)

La scintigrafia miocardica perfusionale (SPECT) è una metodica utile nella stratificazione non-invasiva del rischio CV, consentendo di identificare rapidamente i pazienti ad alto rischio CV (morte o IMA). Studi eseguiti su di un ampio numero di pazienti hanno dimostrato infatti che una scintigrafia con stress entro i limiti si

correla ad una mortalità CV o IMA <1%/anno, considerata normale nella popolazione generale. Pazienti con difetti di perfusione reversibili >10% del miocardio ventricolare totale (≥ 2 dei 17 segmenti) rappresentano invece un gruppo ad elevato rischio di eventi CV⁽¹⁸⁾ da sottoporre rapidamente ad esame CNG.

Stratificazione del rischio di eventi in base all'anatomia coronarica

Anche in mancanza di studi randomizzati è noto da ampi registri che la rivascolarizzazione miocardica è in grado di ridurre la mortalità CV e per tutte le cause solo nei pazienti con ischemia documentata che interessi >10% del miocardio ventricolare⁽¹⁹⁾.

Al contrario la rivascolarizzazione può incrementare la mortalità nei pazienti con ischemia che interessi <10% del miocardio VS. Pazienti con area ischemica interessante >10% trattati con sola terapia medica hanno un incremento del rischio di morte CV >2% e di mortalità per tutte le cause >3% (Figura 1). La CNG ha un valore limitato nella definizione del significato funzionale di una lesione stenotante.

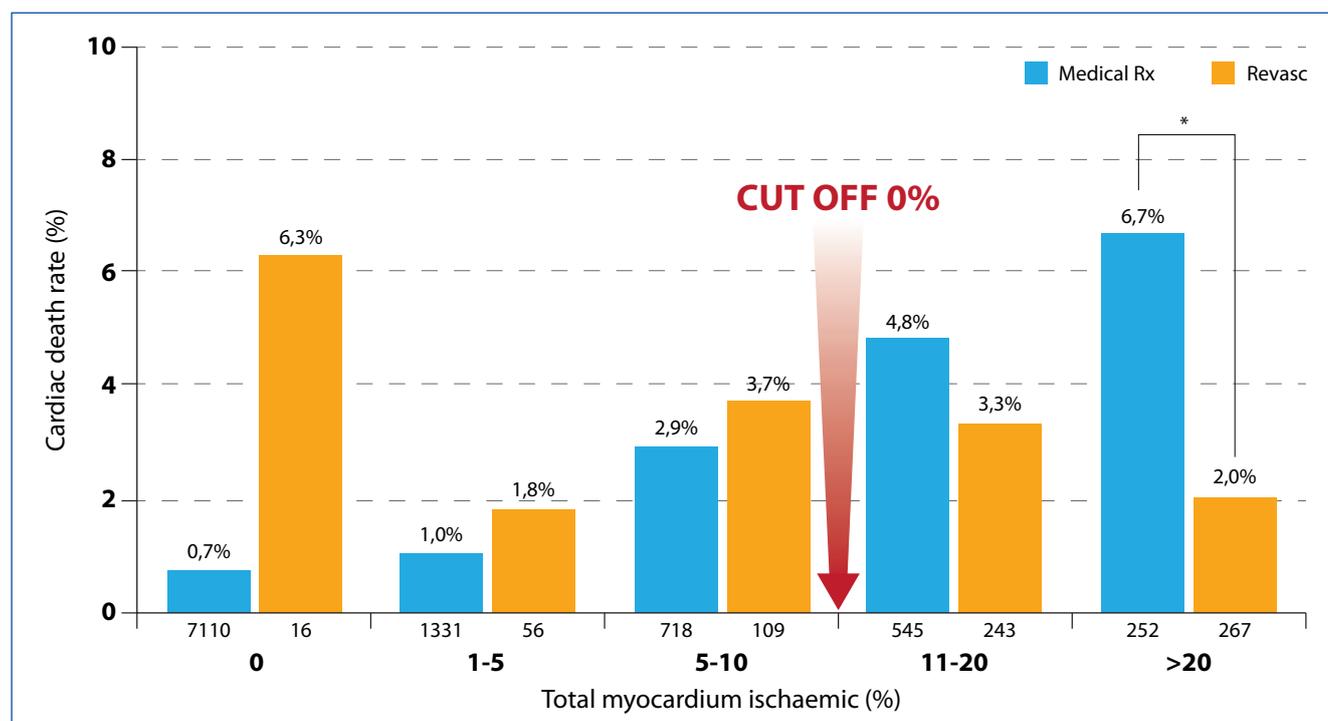


Figura 1 – da: 2013 ESC Guidelines on the management of stable coronary artery disease—addenda (modificata,) ⁽⁴⁾

Al contrario la valutazione invasiva della riserva coronarica (FFR) viene oggi considerata il “gold-standard” nella valutazione del significato fisiologico di una stenosi ed uno strumento indispensabile nel “*decision-making*” della rivascolarizzazione miocardica ⁽²⁰⁾. Per tale motivo nelle ultime Linee Guida sulla Rivascolarizzazione Miocardica ⁽²¹⁾, l’ utilizzo della FFR è stato “up-gradato” in Classe 1A, e comunque, sempre raccomandato prima di eseguire una PCI multivasale.

Terapia medica ottimale o rivascolarizzazione

Ricordiamo solo gli ultimi 3 studi che hanno arruolato pazienti con SCAD, successivamente trattati con terapia medica ottimale (OMT) o con rivascolarizzazione + OMT:

COURAGE (The Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation), ha confrontato PCI + OMT vs. sola OMT in pazienti con SCAD e lesioni coronariche trattabili con PCI. L’ endpoint primario, mortalità per tutte le cause o IMA non fatale, non evidenziava differenze sostanziali fra i 2 gruppi durante un follow-up medio di 4.6 anni ⁽²²⁾. Tuttavia nei pazienti sottoposti a PCI, durante un follow-up di 3 anni, vi era una significativa riduzione della sintomatologia.

BARI-2D (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes), ha confrontato PCI + OMT vs. sola OMT in pazienti con SCAD e diabete mellito di tipo 2 ⁽²³⁾.

Nei 2 gruppi di trattamento, nel follow-up di 5 anni, non vi erano differenze sostanziali per quanto riguardava il rateo di mortalità, IMA o stroke.

FAME-2 (Fractional Flow Reserve vs. Angiography for Multivessel Evaluation) ha confrontato pazienti con stenosi coronariche funzionalmente significative (FFR ≤ 0.80) assegnati mediante randomizzazione a PCI FFR-guidata più OMT, o sola OMT ⁽²⁴⁾. Lo studio è stato interrotto anticipatamente dal *Data Safety Monitoring Board* per una riduzione altamente significativa di nuovi ricoveri ospedalieri o di rivascolarizzazione urgente nel gruppo FFR ≤ 0.80 -PCI paragonato al gruppo FFR ≤ 0.80 -OMT. Non ci sono, però, state differenze nel rateo di mortalità o IMA fra le 2 strategie di trattamento.

Conclusioni

La OMT è più sicura nel breve periodo ed è sicura come la rivascolarizzazione (mortalità a 5 anni) nei pazienti a basso rischio arruolati nei trial in precedenza ricordati (COURAGE, BARI 2D, FAME2). Nei pazienti a basso rischio, con SCAD, la prima opzione terapeutica dovrebbe quindi essere sempre la OMT. L’ipotesi di scegliere un approccio invasivo prima di aver eseguito una CNG e non successivamente (come nel COURAGE e nel BARI 2D), viene attualmente testata nel trial ISCHEMIA (*International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches*) nel quale i pazienti vengono randomizzati ad OMT o rivascolarizzazione, sul riscontro, durante uno stress test, di un’ estesa area ischemica, prima di aver eseguito una CNG. In ogni caso, nei pazienti con SCAD, cardiologo e chirurgo dovrebbero essere più “conservativi” riguardo alle scelte di rivascolarizzazione, specialmente in quei pazienti che presentano elevate difficoltà procedurali, in quelli solo modestamente sintomatici, senza la dimostrazione di un’ estesa ischemia inducibile, e, in particolare, come spesso accade nella pratica clinica quotidiana, quando l’ OMT non è stata testata sufficientemente a lungo.

LE INNOVAZIONI FARMACOLOGICHE NELLA TERAPIA DELLA CARDIOPATIA ISCHEMICA CRONICA

Introduzione

Il trattamento farmacologico della cardiopatia ischemica cronica ha due obiettivi generali: da un lato il miglioramento della prognosi, cioè la riduzione della mortalità e degli eventi cardiovascolari; dall’altro lato il miglioramento della qualità di vita, inteso in primo luogo come libertà dai sintomi. Adottando questa distinzione, le ultime linee guida della Società Europea di Cardiologia ⁽⁵⁾ hanno classificato i farmaci attualmente a disposizione in due gruppi: a) terapia farmacologica volta a ridurre la mortalità e a prevenire l’infarto miocardico (aspirina, clopidogrel, statine, ACE-inibitori); b) terapia farmacologica volta a ridurre il carico ischemico ed al-

leviare i sintomi (nitroderivati, betabloccanti, calcioantagonisti, ivabradina, ranolazina, trimetazidina).

In realtà questa distinzione, se rigidamente considerata, risulta per molti versi artificiosa in quanto i due aspetti del trattamento sono fra loro strettamente interconnessi. Il rallentamento della progressione dell'aterosclerosi coronarica e la prevenzione delle complicanze trombotiche, azioni tipiche dell'aspirina e delle statine, producono infatti effetti favorevoli non solo sulla mortalità e sul rischio di infarto, ma anche sulla severità e instabilità dei sintomi, e quindi sulla qualità di vita. D'altra parte, alcuni farmaci estremamente efficaci nel controllo della sintomatologia anginosa, come i betabloccanti, hanno dimostrato di esercitare effetti favorevoli anche sulla prognosi, soprattutto nel postinfarto ⁽²⁵⁾. Per tali motivi, negli ultimi anni si è progressivamente diffuso il concetto di *optimal medical therapy* (OMT). La OMT comprende un complesso di interventi sullo stile di vita, associati all'utilizzo combinato di farmaci volti a ridurre il rischio individuale e di farmaci attivi sul carico ischemico e sui sintomi. Secondo le linee guida ⁽⁵⁾, la OMT deve comprendere almeno un agente antianginoso ed i farmaci per la prevenzione degli eventi (classe I, livello di evidenza C).

Le nuove strategie terapeutiche nella cardiopatia ischemica cronica

Gli agenti antianginosi tradizionali agiscono in virtù di due meccanismi di azione fondamentali: a) riduzione del lavoro cardiaco; b) aumento della disponibilità di flusso e prevenzione degli episodi di vasocostrizione coronarica. In realtà, nonostante le moderne tecniche di rivascolarizzazione e nonostante l'impiego di dosi massimali degli agenti antianginosi classici, una quota variabile fra il 20% e il 40% dei pazienti resta persistentemente sintomatico, con angina spesso invalidante. Negli ultimi anni, una serie di farmaci dotati di caratteristiche innovative si è aggiunta al bagaglio terapeutico tradizionale della cardiopatia ischemica. Alcuni di questi nuovi agenti, come l'ivabradina, agiscono prevalentemente in senso emodinamico. Accanto a questo approc-

cio farmacologico classico, di tipo "emodinamico", di recente è diventata disponibile la ranolazina che non modifica i parametri emodinamici (frequenza cardiaca e pressione arteriosa), ma che è in grado di modulare le alterazioni ioniche che si verificano con il fenomeno dell'ischemia.

Ivabradina

L'ivabradina è un inibitore selettivo della corrente I(f), responsabile della depolarizzazione diastolica delle cellule del nodo seno-atriale. Nei soggetti in ritmo sinusale, l'ivabradina riduce la frequenza cardiaca, sia a riposo che durante sforzo, senza modificare la contrattilità miocardica, la conduzione atrio-ventricolare e la pressione arteriosa. La conseguenza emodinamica principale è quindi rappresentata dalla riduzione del lavoro cardiaco e del consumo di ossigeno. Contemporaneamente, il prolungamento della diastole migliora la perfusione coronarica, anche perché l'ivabradina, a differenza dei betabloccanti che inibiscono i recettori β_2 vascolari dotati di azione vasodilatatrice, non provoca vasocostrizione coronarica e mantiene inalterate le resistenze microvascolari ⁽²⁶⁾.

L'efficacia antianginosa dell'ivabradina è stata valutata in 5 trials clinici, su oltre 4.000 pazienti con angina stabile. In uno di questi studi ivabradina, in confronto con placebo, ha migliorato significativamente il tempo di esercizio ed il tempo alla comparsa di angina durante test ergometrico ⁽²⁶⁾. Due studi di confronto, rispettivamente verso atenololo ⁽²⁷⁾ e amlodipina ⁽²⁸⁾, hanno dimostrato l'equivalenza di ivabradina (5 e 7.5 mg bid), rispetto al betabloccante e al calcioantagonista, nel migliorare la tolleranza allo sforzo e gli episodi di angina. L'efficacia e la sicurezza dell'associazione fra ivabradina e betabloccanti è stata documentata in due studi ^(29, 30). In uno di questi due studi è stata in particolare dimostrata la superiorità dell'associazione di ivabradina con basse dosi di bisoprololo rispetto all'utilizzo del betabloccante in monoterapia ad alto dosaggio ⁽³⁰⁾.

Lo studio BEAUTIFUL ha infine valutato l'impatto di ivabradina sugli eventi cardiovascolari in oltre 10.000

pazienti con cardiopatia ischemica stabile e disfunzione ventricolare sinistra⁽³¹⁾. Nonostante l'assenza di effetti significativi sull'end-point primario composto costituito da mortalità cardiovascolare e ospedalizzazione per infarto o scompenso, ad una analisi pos-hoc è stata dimostrata una riduzione significativa dei ricoveri per infarto e delle rivascolarizzazioni nel sottogruppo di pazienti trattati con ivabradina che avevano una frequenza cardiaca ≥ 70 bpm.

Tuttavia, gli effetti cardioprotettivi di ivabradina, nell'ambito della cardiopatia ischemica cronica, non sono stati confermati dai risultati dello studio SIGNIFY.

In tale studio, effettuato su pazienti con frequenza cardiaca > 70 bpm, cardiopatia ischemica cronica e assenza di disfunzione ventricolare, ivabradina non ha ridotto l'incidenza di morte per cause cardiovascolari e di infarto miocardico non fatale. Inoltre nel sottogruppo di pazienti con angina limitante (CCS > 2) si è verificato un aumento significativo dell'endpoint primario combinato di mortalità cardiovascolare e di infarti miocardici non fatali, aprendo nuovi dibattiti nella comunità scientifica, che rimettono in discussione la valenza cardioprotettiva della riduzione della frequenza cardiaca come obiettivo da raggiungere per ridurre gli eventi cardiovascolari nei pazienti con cardiopatia ischemica cronica con funzionalità ventricolare normale⁽³²⁾. Le linee guida considerano ivabradina un trattamento di seconda linea, da associare a betabloccanti o calcioantagonisti nei pazienti i cui sintomi non sono adeguatamente controllati (classe IIa, livello di evidenza B). Tuttavia, in pazienti selezionati ed in caso di comorbidità o intolleranza agli agenti di prima linea (ipotensione, asma bronchiale), ivabradina è anche utilizzabile come terapia di prima scelta (classe I, livello di evidenza C)

Ranolazina

Fra i nuovi agenti entrati a far parte del bagaglio terapeutico della cardiopatia ischemica, ranolazina è il farmaco che ha maturato l'esperienza scientifica più solida e consistente. È stata approvata nel 2006 dalla *Food and Drug Administration* e nel 2008 dalla *European Medici-*

nes Agency per il trattamento dell'angina cronica nei pazienti scarsamente controllati o intolleranti ai betabloccanti e/o calcioantagonisti, ma nuove prospettive terapeutiche stanno ampliando le potenzialità di questo farmaco. Ranolazina possiede effetti antianginosi ed antischemici indipendenti dalla riduzione della frequenza cardiaca e pressione arteriosa, e risulta quindi un trattamento particolarmente desiderabile per quei pazienti con parametri emodinamici normali e che eventualmente già assumono altri trattamenti con azione antiipertensiva o bradicardizzante. Il meccanismo dell'azione antischemica della ranolazina è ascrivibile all'inibizione della corrente tardiva del sodio (I_{Na}). Nel miocardio ischemico, la corrente tardiva di ingresso del sodio nella cellula è patologicamente aumentata e, per scambio con il calcio extracellulare, provoca a sua volta sovraccarico intracellulare di calcio, a cui conseguono le alterazioni di rilasciamento del miocardio ischemico, ipercontrazione tonica diastolica e quindi aumento del lavoro cardiaco e delle resistenze extravascolari diastoliche. L'inibizione della corrente I_{Na} , operata dalla ranolazina, previene questi effetti negativi, riducendo la tensione diastolica di parete ed il conseguente aumento del consumo di ossigeno e migliorando il flusso microvascolare durante la diastole⁽³³⁾. In altre parole, il peculiare meccanismo d'azione, che permette a ranolazina di agire in maniera specifica su un'alterazione caratteristica dell'ischemia, permette di ridurre lo squilibrio tra domanda (riducendo il consumo metabolico dovuto all'aumentato stress di parete in diastole) e offerta di ossigeno (aumentando la perfusione tramite la riduzione delle resistenze extravascolari) senza alterare frequenza cardiaca e pressione arteriosa. L'efficacia antischemica ed antianginosa della ranolazina è stata valutata in 4 trials multicentrici, randomizzati, dal disegno in doppio cieco, in cui il farmaco è stato testato sia in monoterapia (trial MARISA), sia come terapia aggiuntiva a farmaci ad azione emodinamica (trials RAN080, CARISA ed ERICA). La ranolazina è stata inoltre valutata in un ampio studio di outcome su pazienti con sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento ST (NSTE-ACS).

Nello studio MARISA (*Monotherapy Assessment of Ranolazine In Stable Angina*), dosi incrementali di ranolazina (500, 1000, 1500 mg bid) sono state confrontate con placebo, secondo un disegno cross-over, in 191 pazienti con angina e ischemia da sforzo e con coronaropatia documentata. Rispetto al placebo, tutti e tre i dosaggi di ranolazina hanno significativamente migliorato, rispetto al placebo, la tolleranza allo sforzo, il tempo alla comparsa dell'angina e la soglia ischemica durante test ergometrico, con effetto dose-dipendente ed in assenza di modificazioni significative della frequenza e della pressione, sia a riposo che durante esercizio⁽³⁴⁾.

Come hanno confermato i risultati dei trials RAN080, CARISA ed ERICA, il trattamento con ranolazina è risultato vantaggioso nei pazienti con angina cronica anche quando utilizzata come terapia di associazione con i farmaci tradizionali (betabloccanti, calcioantagonisti e nitrati). Nello studio RAN080, ranolazina (400 mg a rilascio rapido tid) e atenololo (100 mg od), utilizzati in associazione a calcioantagonisti e nitrati, hanno determinato un miglioramento statisticamente significativo, rispetto al placebo, del tempo all'esordio dell'angina, della soglia ischemica e della durata totale di esercizio. In questo studio ranolazina è stata non solo equivalente ad atenololo in termini di miglioramento della soglia anginosa e della soglia ischemica, ma addirittura superiore al betabloccante nel migliorare la durata totale di esercizio. Entrambi i farmaci hanno ridotto in misura sovrapponibile la frequenza degli episodi anginosi ed il consumo di nitroglicerina⁽³⁵⁾.

Nello studio CARISA (*Combination Assessment of Ranolazine In Stable Angina*), 823 pazienti con angina ed ischemia da sforzo sono stati randomizzati al trattamento con ranolazina 750 mg bid, ranolazina 1000 mg bid o placebo, in aggiunta ad una terapia convenzionale a base di atenololo 50 mg o diltiazem 180 mg o amlodipina 5 mg. Entrambi i dosaggi di ranolazina sono risultati superiori al placebo su tutti gli end-points testati (tolleranza allo sforzo, tempo all'esordio di angina, tempo alla comparsa di ischemia, numero di attacchi anginosi). È importante sottolineare che il dosaggio di 750

mg bid (il massimo dosaggio oggi approvato in Europa) è risultato equivalente al dosaggio superiore sugli end-points ergometrici⁽³⁶⁾. Risultati favorevoli sono stati ottenuti anche nello studio ERICA (*Efficacy of Ranolazine in Chronic Angina*), in cui ranolazina è stata confrontata con placebo in pazienti con angina stabile già in trattamento con amlodipina 10 mg. Nei 565 pazienti inclusi nello studio, ranolazina ha ridotto, rispetto al placebo, la frequenza degli attacchi di angina ed il consumo di nitroglicerina, senza variazioni significative della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa⁽³⁷⁾.

La ranolazina è stata infine valutata in un ampio studio di outcome, il MERLIN-TIMI 36 (*Metabolic Efficiency with Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-elevation acute coronary syndromes*), condotto su 6560 pazienti con NSTEMI-ACS⁽³⁸⁾. I pazienti, trattati con la terapia usuale delle sindromi coronariche acute, sono stati randomizzati a ricevere ranolazina (prima per via endovenosa, quindi per via orale al dosaggio di 1000 mg bid) o placebo e seguiti con un follow-up mediano di 348 giorni. Sebbene non siano emerse differenze nell'end-point primario composito costituito da morte cardiovascolare, infarto non fatale e ischemia ricorrente, ranolazina ha ridotto significativamente, rispetto al placebo, l'incidenza di ischemia ricorrente. Nello studio MERLIN-TIMI 36, il 54% dei pazienti presentava una storia di angina cronica, precedente l'evento ischemico acuto. Ad una analisi prespecificata condotta su questo gruppo di pazienti, l'end-point primario è risultato ridotto nel gruppo trattato con ranolazina, per un effetto marcato sull'incidenza di ischemia ricorrente.

Da tutti gli studi effettuati, ed in particolare dall'estensione in aperto dei trials MARISA e CARISA, è emersa un'ottima sicurezza e tollerabilità a lungo termine della ranolazina, sia quando utilizzata in monoterapia, sia quando associata ai farmaci emodinamici⁽³⁹⁾. L'effetto collaterale potenzialmente più temibile della ranolazina, l'allungamento dell'intervallo QT, non si è mai tradotto in un rischio aumentato di aritmie ventricolari, che anzi nello studio MERLIN-TIMI 36 hanno avuto un'incidenza inferiore nei pazienti trattati con ranolazina ri-

spetto al placebo⁽³⁸⁾. Numerose analisi per sottogruppi hanno evidenziato che ranolazina mantiene la sua efficacia anche nei pazienti verso cui i farmaci emodinamici si sono dimostrati meno efficaci o meno sicuri, come gli anziani, le donne o i diabetici. Nei diabetici, in particolare, ranolazina ha migliorato il controllo glicemico, abbassato i livelli di HbA_{1c} e ridotto gli episodi di angina, come dimostrato dal recente studio TERISA⁽⁴⁰⁾. Un'altra sindrome ischemica in cui i farmaci antianginosi convenzionali hanno dimostrato scarsa o incostante efficacia è l'angina senza stenosi coronariche ostruttive (angina microvascolare). In questi pazienti la ranolazina ha dimostrato di costituire una promettente opzione terapeutica^(41,42). La ranolazina ha dunque ricevuto consistenti evidenze di efficacia e sicurezza nel trattamento della cardiopatia ischemica cronica. Grazie ai suoi peculiari meccanismi di azione, che non incidono sulla frequenza cardiaca e sulla pressione arteriosa, ranolazina rappresenta l'agente antianginoso ideale da utilizzare in associazione con i farmaci convenzionali, nei pazienti con sintomi non controllati o ischemia resistente (classe IIa, livello di evidenza B), ma può diventare trattamento di prima linea in pazienti selezionati ed in caso di comorbidità o intolleranza agli altri farmaci (classe I, livello di evidenza C)

Trimetazidina

La trimetazidina fa parte di un gruppo di agenti antischemici che non modificano il lavoro cardiaco o il flusso coronarico, ma esercitano la loro azione migliorando l'efficienza metabolica miocardica⁽⁴³⁾. Il meccanismo di azione della trimetazidina è rappresentato dall'inibizione dell'enzima 3-ketoacil-coenzima A-tiolasi (3-KAT) mitocondriale, che controlla la betaossidazione degli acidi grassi. L'ossidazione degli acidi grassi ha una efficienza metabolica inferiore rispetto all'ossidazione del glucosio, in quanto produce il 12% di ATP in meno per mole di ossigeno utilizzato. Questa differente efficienza energetica riveste scarsa importanza in condizioni di normalità, ma diventa critica durante ischemia. L'inibizione della 3-KAT mitocondriale, operata dalla trimetazidina,

orienta la produzione energetica durante ischemia verso l'ossidazione del glucosio, più efficiente metabolicamente, e permette quindi di ottimizzare l'utilizzo dell'ossigeno, riducendo le conseguenze dell'ipossia e proteggendo i miociti dal danno ischemico⁽⁴⁴⁾.

L'efficacia antischemica della trimetazidina, sia in monoterapia che come terapia di associazione con farmaci ad azione emodinamica, è stata valutata in 23 studi, generalmente di modeste dimensioni. Nello studio TRIMPOL II l'associazione trimetazidina + metoprololo è risultata superiore al metoprololo in monoterapia nel migliorare la tolleranza allo sforzo, la soglia ischemica ed altri end-points ergometrici e clinici⁽⁴⁵⁾.

Una metanalisi di questi studi, comprendente 1378 pazienti, ha dimostrato che la trimetazidina, in confronto con placebo, è in grado di migliorare la tolleranza allo sforzo e di diminuire la frequenza degli episodi anginosi e il consumo di nitroglicerina⁽⁴⁶⁾. La sicurezza di associazione fra un agente metabolico come la trimetazidina ed i farmaci ad azione emodinamica è stata in particolare dimostrata in alcuni sottogruppi di pazienti, fra cui gli anziani, i diabetici, i pazienti con angina persistente dopo rivascolarizzazione, i pazienti con disfunzione ventricolare sinistra o scompenso cardiaco e durante trattamento con inibitori della fosfodiesterasi-5. La trimetazidina non è mai stata valutata in studi di outcome sufficientemente ampi. Sia per questo motivo che per la limitata consistenza numerica dei trials di efficacia, spesso non controllati o dal disegno incerto, nel 2012 l'*European Medicines Agency* ha ribadito che il trattamento con trimetazidina deve essere ristretto alla terapia di associazione in pazienti non adeguatamente controllati o intolleranti agli altri farmaci.

Secondo le linee guida attuali la trimetazidina può essere presa in considerazione solo come trattamento di seconda linea, con classe di raccomandazione IIb e livello di evidenza B⁽⁵⁾.

La scelta della terapia

Nella cardiopatia ischemica cronica, la gestione a lungo termine della OMT è affidata principalmente al cardio-

logo ambulatoriale e deve essere individualizzata nel singolo paziente sulla base di criteri che tengano in considerazione il profilo di rischio, la patogenesi prevalente della sindrome ischemica, l'intensità dei sintomi e la severità del carico ischemico, oltre ad altre variabili importanti quali la funzione cardiaca, le comorbidità e la tolleranza individuale ai farmaci.

In particolare, la patogenesi dell'ischemia è un punto critico per la scelta del trattamento antianginoso.

La cardiopatia ischemica è infatti una sindrome multifattoriale, anche in pazienti apparentemente omogenei come quelli con angina stabile. È ovvio infatti che l'angina a soglia fissa, l'angina a soglia variabile, l'angina mista e l'angina spontanea, hanno alla base meccanismi patogenetici ampiamente variabili, che non possono essere trattati con gli stessi farmaci in tutti i pazienti.

Un'attenta valutazione del quadro clinico e l'analisi critica dei risultati di semplici esami quali l'ECG dinamico ed il test da sforzo rappresentano utili strumenti per il riconoscimento della patogenesi dell'ischemia e per la selezione della terapia. I betabloccanti sono da considerarsi di prima scelta nei pazienti con angina da sforzo a soglia relativamente fissa, in cui l'ischemia è sostenuta da aumento del lavoro cardiaco e il ruolo della vasocostrizione coronarica è probabilmente secondario.

I calcioantagonisti ed i nitroderivati sono invece da preferire nelle forme di angina a soglia ampiamente variabile, nelle forme miste e nell'angina spontanea.

L'ECG dinamico e l'ECG da sforzo sono in grado di fornire preziose informazioni circa la patogenesi dell'ischemia nel singolo paziente. L'assenza di incremento o minime variazioni della frequenza cardiaca alla comparsa degli episodi di ischemia transitoria rilevati con registrazioni Holter o una ampia variabilità della tolleranza allo sforzo e della soglia ischemica (doppio prodotto alla comparsa del sottoslivellamento ST) durante test ergometrici multipli, sono indicativi di forme anginose in cui la vasomotricità coronarica riveste un ruolo preminente. In queste forme trovano indicazione elettiva i calcioantagonisti e i nitroderivati.

Le recenti Linee Guida ESC del 2013, sulla gestione del-

la cardiopatia ischemica cronica, invitano a riconsiderare l'utilizzo routinario che si fa dei nitrati a lunga durata d'azione, in quanto, possono causare disfunzione endoteliale come possibile complicanza e dal punto di vista della maneggevolezza d'uso, presentano aspetti critici legati al fenomeno della tolleranza che si presenta quando sono utilizzati per un periodo di tempo prolungato, senza intervalli liberi dal farmaco ⁽⁵⁾.

La modalità di utilizzo intermittente di un farmaco, può avere ripercussioni sul grado di compliance alla terapia, in qualsiasi contesto assistenziale, e in maggior misura a livello ambulatoriale territoriale. Il paziente con sintomi anginosi, inoltre, spesso tende a limitare le proprie attività quotidiane per non incorrere negli episodi di angina, e risulta quindi difficile da parte del medico valutare il reale carico sintomatologico del paziente con angina cronica. Fondamentale risulta quindi, un'attenta attività di monitoraggio e rivalutazione del paziente e della sintomatologia, da parte del cardiologo del territorio, effettuata su quei pazienti che assumono i nitrati a lunga durata d'azione.

Le indicazioni ad una terapia polifarmacologica, con associazione di 2 o 3 farmaci antianginosi, sono generalmente motivate dalla persistenza e resistenza dei sintomi o da un carico ischemico particolarmente severo. L'associazione di più agenti emodinamici non sempre è efficace e sicura, in particolare nei pazienti anziani o con comorbidità ed in caso di ipotensione, bradicardia, disturbi di conduzione e compromissione della funzione cardiaca.

I nuovi agenti antianginosi, come l'ivabradina ed in particolare i farmaci che riducono l'ischemia senza agire sui parametri emodinamici, come ranolazina offrono oggi l'opportunità di poter utilizzare una politerapia antianginosa, che generalmente è ben tollerata e la cui efficacia è stata confermata dalle evidenze scientifiche. I nuovi agenti antischemici costituiscono inoltre opzioni terapeutiche importanti nei pazienti intolleranti ai farmaci tradizionali o nelle forme cliniche, come l'angina a coronarie normali, in cui i farmaci emodinamici hanno spesso dato risultati deludenti.

ACCESSO ALLE CURE (DIFFORMITÀ TRA REGIONI RIGUARDO AI PIANI TERAPEUTICI ED ENTI PRESCRITTORI)

Difformità nell'accesso alle cure tra Regioni

I servizi sanitari dovrebbero garantire eguale accesso ad ognuno, senza discriminazioni sulla base delle risorse finanziarie del luogo di residenza, del tipo di malattia o del momento di accesso al servizio. La situazione che abbiamo oggi in Italia sembra purtroppo muoversi in tutt'altre direzioni. Il federalismo ha di fatto vanificato tali aspettative, introducendo nel campo della sanità delle differenze sostanziali tra Regioni in termini di erogazione dei servizi sanitari e di gestione delle risorse economiche. La sanità non può essere affidata a 21 "stati" autonomi che non comunicano con lo Stato e con uno Stato che non comunica con loro, considerando che la Carta Europea dei Diritti del Malato prevede, all'art. 2, che ogni individuo abbia "il diritto di accedere ai servizi sanitari che il suo stato di salute richiede". La disparità tra i diversi sistemi sanitari regionali appare maggiormente evidente

in alcuni settori. Mentre nel settore ospedaliero, pur con delle lievi differenze regionali, vi è una sostanziale omogeneità e quindi viene erogata a tutti i cittadini, residenti e non, una uguale assistenza ospedaliera, nel settore della erogazione dei farmaci vi sono profonde differenze tra regioni e talora tra le ASL della medesima regione.

Difformità nell'accesso alle cure riguardo ai Piani Terapeutici ed Enti Prescrittori

Per quanto attiene l'accesso alle terapie farmacologiche, le difformità, che in passato erano orientate al governo del comportamento prescrittivo, sono aumentate esponenzialmente anche attraverso il maggiore impiego di strumenti di controllo della spesa sanitaria, quali l'utilizzo del ticket, di percorsi distributivi del farmaco (DPC o diretta), di primo ciclo terapeutico fornito dagli ospedali, di utilizzo del prezzo di riferimento per la molecola, del limite prescrittivo per ricetta e del trasferimento in classe C, che in alcuni casi possono addirittura variare all'interno della stessa Regione. (Tabella 1)

	DISTRIBUZIONE DIRETTA	DISTRIBUZIONE PER CONTO	PRIMO CICLO	TICKET	PREZZO DI RIFERIMENTO PER IP	LIMITE PRESCRITTIVO 1 PEZZO PER RICETTA
Abruzzo	si	si	si	si	no	no
Basilicata	si	si	si	NE 01/10/11	no	si
Bolzano	si	si	si	si	no	no
Calabria	si	si	si	si	si	si
Campania	si	si	si	NT 01/10/10 - 31/12/11	si	-
Emilia Romagna	si	si	si	SI 29/08/11	no	no
Friuli Venezia Giulia	si	si	si	no	-	si
Lazio	si	si	si	si	si	si
Liguria	si	si	si	NE 01/11/11	no	no
Lombardia	si	si	si	si	no	no
Marche	si	si	si	no	no	no
Molise	si	si	si	MODIFICA ESSENZ. 07/05/12	si	si
Piemonte	si	si	si	si	no	no
Puglia	si	si	si	NE 01/07/11	no	no
Sardegna	si	si	si	no	no	no
Sicilia	si	no	si	NE 21/01/12	si	si
Toscana	si	si	si	SI 23/08/11	no	no
Trento	si	si	si	no	no	no
Umbria	si	si	si	SI 12/09/11	no	no
Valle d'Aosta	si	si	si	no	no	no
Veneto	si	si	si	si	no	no

Tabella 1 – Provvedimenti regionali per il contenimento della spesa sanitaria (Rapporto OSMED periodo Gennaio-Settembre 2013)

Difformità di giudizio sulla prescrivibilità dei farmaci tra Enti Nazionali ed Internazionali ed Enti Regionali

Tuttavia, se è vero che i governi regionali possono controllare l'accesso e la qualità delle cure, gli stessi non dovrebbero avere autorità, come invece avviene, sull'indicazione prescrittiva e sull'autorizzazione dei farmaci.

Le uniche autorità con questi poteri dovrebbero essere l'*European Medicine Agency* (EMA) per le autorizzazioni dei farmaci da immettere in commercio sul territorio Europeo e l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) per quanto riguarda l'Italia. La commissione tecnico scientifica dell'AIFA valuta l'applicabilità a livello nazionale delle autorizzazioni che pervengono da procedure valutate dall'EMA. Una volta autorizzato alla immissione in commercio dall'AIFA, il farmaco è disponibile per l'uso clinico, secondo le indicazioni terapeutiche definite dall'EMA e con le eventuali limitazioni poste dall'AIFA. Le Regioni non dovrebbero avere nessun potere locale di delibera sulle indicazioni cliniche e sulle modalità prescrittive dei farmaci immessi in commercio. Inoltre, poiché l'efficacia dei farmaci differisce anche all'interno della stessa classe farmacologica, le Regioni non dovrebbero avere neppure potere, in linea teorica, nel porre limitazioni volte all'uso preferenziale di alcune molecole rispetto ad altre appartenenti alla stessa classe farmacologica. Se poi pensiamo che la spesa farmaceutica territoriale rappresenta solo il 13% della spesa sanitaria globale nazionale ed è ulteriormente in calo ⁽⁴⁷⁾, risulta particolarmente difficile capire e giustificare l'atteggiamento di alcune Regioni, e talvolta di alcune ASL, che impongono particolari restrizioni a farmaci innovativi, particolarmente efficaci in alcune patologie cardiovascolari, creando di fatto prontuari regionali o locali con impossibilità da parte dei pazienti di trarre giovamento da farmaci con comprovata efficacia clinica, in palese contraddizione con il lavoro di scrupolosa revisione scientifica svolto dall'EMA e dall'AIFA (commissioni rispettivamente europea ed italiana).

L'approvazione da parte delle suddette Agenzie Regolatorie assicura infatti che i farmaci autorizzati all'immissione in commercio abbiano un profilo di tollerabilità

ed efficacia tali da essere impiegati per l'indicazione approvata. Tale approvazione passa al vaglio di esperti Europei qualificati a livello internazionale, attraverso un processo che tiene in considerazione non solo l'efficacia ma anche e soprattutto la sicurezza del farmaco. Inoltre, l'approvazione centralizzata Europea tende sempre più a convergere, per quanto attiene alle indicazioni dei nuovi farmaci, con le linee guida delle Società Scientifiche. Questo è vero anche e soprattutto per i farmaci cardiovascolari, per i quali da tempo esiste una collaborazione tra EMA e Società Europea di Cardiologia (ESC). Pertanto, una volta approvato dall'EMA e dall'AIFA, non vi dovrebbe essere alcuna eccezione sul territorio che limiti o impedisca la disponibilità di un farmaco. Tale situazione cozza, come precedentemente accennato, contro l'art. 2 della "Carta Europea dei diritti del malato" che dovrebbe garantire eguale accesso ad ognuno, senza discriminazioni sulla base delle risorse finanziarie del luogo di residenza, del tipo di malattia o del momento di accesso al servizio" ma anche contro i LEA (Livelli Essenziali di Assistenza) di cui il farmaco certamente fa parte. Inoltre il farmaco, pur rientrando tra i LEA è considerato oggi un bene amministrabile come gli altri senza considerare che il Medico, per perseguire i suoi obiettivi di cura, necessita da un lato del continuo adeguamento delle conoscenze e delle competenze al progresso clinico-scientifico e dall'altro di poter usufruire, nella pratica clinica, di tutti gli strumenti terapeutici esistenti indipendentemente dall'area geografica di appartenenza. Esempi di tale situazione sono alcuni nuovi farmaci cardiovascolari recentemente immessi sul mercato: la ranolazina, i nuovi anticoagulanti orali (NAO), il prasugrel ed il ticagrelor e, recentissimamente in Sicilia, la Rosuvastatina. Ranolazina è ancora soggetta a piano terapeutico con differenze inter ed intraregionali tra le ASL (Tabella 2)

In tale contesto regolatorio, frammentato e non uniforme, risulta difficile per la cardiologia ambulatoriale del territorio poter garantire le opzioni di cura più adeguate per la popolazione di pazienti cardiologici assistiti, in linea con la sua missione professionale.

Le misure di regolamentazione prescrittiva, effettuate nell'ottica del contenimento della spesa sanitaria, spesso finiscono poi per generare difficoltà di carattere organizzativo sia per i medici che per i pazienti.

Nelle Regioni con maggiori vincoli regolatori risulta maggiormente indispensabile, per non privare i pazienti dei trattamenti più innovativi, poter rafforzare una connessione di collaborazione tra il cardiologo ambulatoriale territoriale e i centri abilitati, dai governi centrali e locali, alla prescrizione con regime di rimborsabilità,

a cui potersi riferire, di modo da poter garantire il miglior e più adatto livello di cure anche a livello della medicina territoriale.

CONCLUSIONI

La prevalenza della SCAD è destinata ad aumentare nei prossimi anni, grazie anche al miglioramento della terapia e della sopravvivenza delle sindromi coronariche acute ed al miglior controllo dei fattori di rischio car-

	PIANO TERAPEUTICO REGIONALE DIVERSO DAL NAZIONALE	PRESCRITTORI OSPEDALIERI E/O CLINICHE PRIVATE CONVENZIONATE	PRESCRITTORI EXTRA OSPEDALIERI
Abruzzo	si	CAR-GER-INT ospedalieri o di cliniche convenzionate	CAR dipendenti ASL
Basilicata	no	CAR ospedaliero	CAR dipendente ASL
Bolzano	no	Specialista ospedaliero e di cliniche accreditate	CAR dipendenti ASL
Calabria	no	Specialista ospedaliero e di cliniche convenzionate	Cardiologi dipendenti ASL Cardiologi convenzionati
Campania	no Provincia di Caserta indicazione all'utilizzo del piano terapeutico on line predisposto dall'ASL	CAR ospedaliero o di clinica accreditata	CAR dipendente ASL (no cardiologo convenzionati esterni)
Emilia Romagna	si	Cardiologie individuate dalla regione ed alcune medicine interne (esiste un elenco regionale)	Nessuno
Friuli Venezia Giulia	no	Specialista ospedaliero e di cliniche convenzionate	CAR dipendente ASL
Lazio	no	Specialista ospedalieri o di cliniche convenzionate	CAR dipendenti ASL
Liguria	no	Specialista ospedalieri o di cliniche convenzionate	CAR dipendenti ASL
Lombardia	no	Specialista ospedaliero e di cliniche convenzionate accreditate	CAR dipendenti ASL
Marche	no	Specialista ospedaliero e di cliniche convenzionate	CAR dipendenti ASL
Molise	no	Specialista ospedaliero e di cliniche accreditate	CAR dipendenti ASL Cardiologi privati
Piemonte	no	CAR ospedaliero o di clinica convenzionata	CAR dipendenti ASL
Puglia	no	Specialista ospedaliero e CAR cliniche convenzionate	CAR dipendenti ASL
Sardegna	no	Specialista ospedaliero e di cliniche convenzionate	CAR dipendente ASL CAR convenzionato
Sicilia	no	Solo U.O. cardiologiche (cliniche abilitate alla cardiologia)	CAR ASL (no convenzionati esterni)
Toscana	no	Specialista ospedaliero e di cliniche convenzionate	CAR dipendenti ASL
Trento	no	Specialista ospedaliero e di cliniche convenzionate	Nessuno
Umbria	no	Specialista ospedalieri o di cliniche convenzionate	CAR dipendenti ASL
Valle d'Aosta	no	CAR ospedaliero o di clinica convenzionata	CAR dipendenti ASL
Veneto	no	Specialista ospedaliero e di cliniche convenzionate	CAR dipendenti ASL

Tabella 2

diovascolari, che conducono ad un allungamento della aspettativa di vita dei pazienti. Conseguentemente, è destinato ad aumentare il numero di pazienti sintomatici per angina, soprattutto anziani e con comorbidità, nei quali la rivascolarizzazione miocardica non può essere effettuata e per i quali la terapia medica ottimizzata rappresenta l'unica opzione percorribile. Negli anni recenti la terapia farmacologica dell'angina pectoris si è giovata dalla introduzione di nuovi importanti classi di farmaci che con differenti meccanismi di azione contribuiscono al controllo dei sintomi anginosi, in associazione o, in taluni casi, in alternativa ai farmaci tradizionali. L'impiego di questi nuovi farmaci, in Italia rappresentati da ivabradina, e ranolazina⁽⁴⁸⁾, consente il miglioramento della qualità di vita ad una percentuale considerevole di pazienti sintomatici con SCAD grazie alla riduzione o alla scomparsa dei sintomi anginosi, ed è raccomandato con il massimo livello di evidenza dalla principali Linee Guida internazionali e dalle Autorità Regolatorie nazionali ed europee.

Sebbene si tratti di farmaci più costosi rispetto ai tradizionali, l'aggravio di spesa dovrebbe essere pesato tenendo conto dei risparmi ottenibili (tra gli altri) dalla riduzione degli esami diagnostici e delle giornate lavorative perse dovute al miglioramento dei sintomi dei pazienti. In ogni caso, è fortemente auspicabile, ed è lo scopo di questo documento, oltre ad essere l'impegno delle Società Scientifiche che lo hanno sottoscritto, che la politica sanitaria del Paese garantisca, pur nel rispetto dei dovuti sistemi di controllo della spesa, le migliori cure possibili e, soprattutto, pari opportunità di accesso a tutti i cittadini.

BIBLIOGRAFIA

- 1 National Institutes of Health NH, Lung, and Blood Institute. Morbidity & Mortality: 2012 Chart Book on Cardiovascular, Lung, and Blood Diseases. Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute; 2012.
- 2 Reis SE, Holubkov R, Conrad Smith AJ, et al. Coronary microvascular dysfunction is highly prevalent in women with chest pain in the absence of coronary artery disease: results from the NHLBI WISE study. *Am Heart J* 2001;141:735–741.
- 3 Perna GP. Nuove opportunità terapeutiche nel paziente con cardiopatia ischemica: dai trial clinici alla pratica clinica quotidiana. *Real Practice & Clinical Benefits in Hypertension and Coronary Artery Disease* 2012; 1 (2-3): 1–10
- 4 Calvi V. Cardiopatia ischemica. <http://www.medicina.unict.it/Public/Uploads/links/CARDIOPATIA%20ISCHEMICA.pdf>
- 5 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology *Eur Heart J*. 2013;34(38):2949–3003.
- 6 Adams PG. ABC of secondary prevention, *Lancet* 2001 June 9; 357(9271): 1890.
- 7 Daly CA1, De Stavola B, Sendon JL, et al. Predicting prognosis in stable angina—results from the Euro heart survey of stable angina: prospective observational study. *Euro Heart Survey Investigators. BMJ*. 2006;332(7536):262–7
- 8 Simon L, Ghaleh B, Puybasset L, et al. Coronary and hemodynamic effects of S 16257, a new bradycardic agent, in resting and exercising conscious dogs. *J Pharmacol Exp Ther* 1995;275:659–66.
- 9 Hjemdahl P, Eriksson SV, Held C, et al. Favourable long term prognosis in stable angina pectoris: an extended follow up of the angina prognosis study in Stockholm (APSYS). *Heart* 2006;92:177–182.
- 10 Di Angelantonio E, Chowdhury R, Sarwar N, et al. Chronic kidney disease and risk of major cardiovascular disease and non-vascular mortality: prospective population based cohort study. *BMJ* 2010;341:c4986.
- 11 Pryor DB, Shaw L, McCants CB, et al. Value of the history and physical in identifying patients at increased risk for coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1993;118:81–90.
- 12 Emond M, Mock MB, Davis KB, et al. Long-term survival of medically treated patients in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) Registry. *Circulation* 1994;90:2645–2657.
- 13 Rihal CS, Davis KB, Kennedy JW, et al. The utility of clinical, electrocardiographic, and roentgenographic variables in the prediction of left ventricular function. *Am J Cardiol* 1995;75:220–223.
- 14 Miller TD, Roger VL, Hodge DO, et al. A simple clinical score accurately predicts outcome in a community-based population undergoing stress testing. *Am J Med* 2005;118:866–872.
- 15 Pryor DB, Shaw L, McCants CB, et al. Value of the history and physical in identifying patients at increased risk for coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1993;118:81–90.
- 16 Schinkel AF, Bax JJ, Geleijnse ML, et al. Noninvasive evaluation of ischaemic heart disease: myocardial perfusion imaging or stress echocardiography? *Eur Heart J* 2003;24:789–800.
- 17 Chelliah R, Anantharam B, Burden L, et al. Independent and incremental value of stress echocardiography over clinical and stress electrocardiographic parameters for the prediction of hard cardiac events in new-onset suspected angina with no history of coronary artery disease. *Eur J Echocardiogr* 2010;11:875–882.
- 18 Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, et al. Comparison of the short-term survival benefit associated with revascularization compared with me-

- dical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Circulation* 2003;107:2900–2907.
- 19 Hachamovitch R, Rozanski A, Shaw LJ, et al. Impact of ischaemia and scar on the therapeutic benefit derived from myocardial revascularization vs. medical therapy among patients undergoing stress-rest myocardial perfusion scintigraphy. *Eur Heart J* 2011;32:1012–1024.
 - 20 Pijls NH, Sels JW. Functional measurement of coronary stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1045–1057.
 - 21 Wijns W, Kolh P, Danchin N, et al. Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2010;31:2501–2555.
 - 22 Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Eng J Med* 2007;356:1503–1516.
 - 23 Dagenais GR, Lu J, Faxon DP, et al. Effects of optimal medical treatment with or without coronary revascularization on angina and subsequent revascularizations in patients with type 2 diabetes mellitus and stable ischemic heart disease. *Circulation* 2011;123:1492–1500.
 - 24 e Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B, et al. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Eng J Med* 2012;367:991–1001.
 - 25 The Beta-Blocker Pooling Project Research Group. The Beta-Blocker Pooling Project (BBPP): subgroup findings from randomized trials in postinfarction patients. *Eur Heart J* 1988;9: 8–16.
 - 26 Borer JS, Fox K, Jaillon P, et al. Antianginal and Antiischemic Effects of Ivabradine, an If Inhibitor, in Stable Angina: A Randomized, Double-Blind, Multicentered, Placebo-Controlled Trial. *Circulation* 2003; 107: 817–823.
 - 27 Tardif JC, Ford I, Jaillon P, et al. Efficacy of ivabradine, a new selective I(f) inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J* 2005; 26: 2529–2536.
 - 28 Ruzyllo W, Tendera M, Ford I, et al. Antianginal efficacy and safety of ivabradine compared with amlodipine in patients with stable effort angina pectoris: a 3-month randomised, double-blind, multicentre, noninferiority trial. *Drugs* 2007; 67: 393–405.
 - 29 Tardif JC, Ponikowski P, Kahan T. Efficacy of the If current inhibitor ivabradine in patients with chronic stable angina receiving beta blocker therapy: a 4-month, randomized, placebo-controlled trial. *Eur Heart J* 2009; 30: 540–548.
 - 30 Amosova E, Andrejev E, Zaderey I, et al. Efficacy of ivabradine in combination with beta-blocker versus uptitration of beta-blocker in patients with stable angina. *Cardiovasc Drugs Ther* 2011; 25: 531–537.
 - 31 Fox K, Ford I, Steg PG, et al for the BEAUTIFUL investigators. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction: a randomised, double-blind, placebo controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 807–816.
 - 32 Fox K, Ford I, Steg, PG et al for the SIGNIFY Investigators. Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure. *N Engl J Med* 2014; 371:1091–1099
 - 33 Hasenfuss G, Maier LS. Mechanism of action of the new antischemic drug ranolazine. *Clin Res Cardiol* 2008;97: 222–226.
 - 34 Chaitman BR, Skettino S, Parker JO, et al. Anti-ischemic effects and long-term survival during ranolazine monotherapy in patients with chronic severe angina. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1375–1382.
 - 35 Rousseau MF, Pouleur H, Cocco G, Wolff AA. Comparative efficacy of ranolazine versus atenolol for chronic angina pectoris. *Am J Cardiol* 2005; 95: 311–316.
 - 36 Chaitman BR, Pepine CJ, Parker JO, et al. Effects of ranolazine with atenolol, amlodipine, or diltiazem on exercise tolerance and angina frequency in patients with severe chronic angina: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004. 291: 309–316
 - 37 Stone PH, Gratsiansky NA, Blokhin A, et al. Antianginal efficacy of ranolazine when added to treatment with amlodipine: the ERICA (Efficacy of Ranolazine in Chronic Angina) trial. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 566–575.
 - 38 Morrow DA, Scirica BM, Karwatowska-Prokopeczuk E, et al. Effects of ranolazine on recurrent cardiovascular events in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: the MERLIN-TIMI 36 trial. *JAMA* 2007; 297 (16): 1775–1783.
 - 39 Koren MJ, Cragen MR, Sweeney M. Long-term safety of a novel antianginal agent in patients with severe chronic stable angina: the Ranolazine Open Label Experience (ROLE). *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1027–1034.
 - 40 Kosiborod M, Arnold SV, Spertus JA, et al. Evaluation of Ranolazine in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Stable Angina. Results from the TERISA randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61 (20): 2038–2045.
 - 41 Mehta PK, Goykhman P, Thomson LE, et al. Ranolazine improves angina in women with evidence of myocardial ischemia but no obstructive coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Imaging* 2011; 4: 514–522.
 - 42 Villano A, Di Franco A, Nerla R, et al. Effects of Ivabradine and Ranolazine in Patients With Microvascular Angina Pectoris. *Am J Cardiol* 2013; 112 (1): 8–13.
 - 43 Horowitz JD, Chirkov YY. Perhexiline and Hypertrophic Cardiomyopathy: A new Horizon for Metabolic Modulation. *Circulation* 2010; 122: 1547–1549.
 - 44 Tuunanen H, Engblom E, Naum A, et al. Trimetazidine, a Metabolic Modulator, Has Cardiac and Extracardiac Benefits in Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. *Circulation* 2008; 118: 1250–1258.
 - 45 Szwed H, Sadowski Z, Elikowski W, et al. Combination treatment in stable effort angina using trimetazidine and metoprolol. *Eur Heart J* 2001; 22 (24): 2267–2274.
 - 46 Ciapponi A, Pizarro R, Harrison J. Trimetazidine for stable angina. The Cochrane Library, 2008 Issue 3, Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
 - 47 Rapporto OSMED Gennaio- Settembre 2013
 - 48 Savarese G, Rosano G, D'Amore C et al. Effects of ranolazine in symptomatic patients with stable coronary artery disease. A systematic review and meta-analysis *Int J Cardiol*. 2013; 169(4):262–70.



CONVOCAZIONE ASSEMBLEA PLENARIA SOCI ANCE Cardiologia Italiana del Territorio

L'ASSEMBLEA PLENARIA DEI SOCI È INDETTA IN SORRENTO, CENTRO CONGRESSI HILTON SORRENTO PALACE, IN PRIMA CONVOCAZIONE VENERDÌ 10 OTTOBRE 2014 ALLE ORE 8:00 E, IN SECONDA CONVOCAZIONE VENERDÌ 10 OTTOBRE 2014 ALLE ORE 15:00, CON IL SEGUENTE ORDINE DEL GIORNO:

- **RELAZIONE DEL PRESIDENTE**
- **RELAZIONE DEL SEGRETARIO NAZIONALE**
- **RELAZIONE DEL PRESIDENTE COLLEGIO REVISORI DEI CONTI**
- **RELAZIONE FINANZIARIA DEL TESORIERE: (PRESENTAZIONE E APPROVAZIONE CONSUNTIVO BILANCIO 2013)**
- **ADEMPIMENTI DELL'ASSEMBLEA PER IL RINNOVO DELLE CARICHE ISTITUZIONALI, SECONDO NORME STATUTARIE**
- **COSTITUZIONE DEI SEGGI ELETTORALI PER IL RINNOVO DELLE CARICHE STATUTARIE NAZIONALI**
- **VARIAZIONI DI STATUTO**
- **VARIE ED EVENTUALI**

Edmé Félix Alfre Vulpian 1874 e la fibrillazione ventricolare

Edmé Félix Vulpian and ventricular fibrillation, 1874

Donatella Lippi⁽¹⁾ - Luigi Padeletti⁽²⁾

⁽¹⁾Professor of History of Medicine and Medical Humanities, ⁽²⁾Università degli Studi Firenze

ABSTRACT

La fibrillazione ventricolare (FV) rappresenta la causa principale di arresto cardiaco e morte cardiaca improvvisa (MCI): la individuazione della componente muscolare nella FV risale al 1874, quando il neurologo Edmé Félix Alfre Vulpian (1826-1887) usò il termine *frémissement fibrillaire* per descrivere un particolare movimento irregolare del battito cardiaco. 140 anni dopo le osservazioni di Vulpian, il meccanismo della FV e MCI non è ancora chiarito definitivamente, ma la componente miogena della FV è ormai un dato acquisito, con le evidenze della ricerca scientifica.

ABSTRACT

*Ventricular fibrillation is the most common cause of cardiac arrest and sudden cardiac death: the discovery of the muscular component in the VF dates back to 1874, when the neurologist Edmé Félix Alfre Vulpian (1826-1887) used the term *frémissement fibrillaire* to describe a specific irregular movement of the cardiac rate. 140 years after Vulpian's observations, the mechanism of VF and SCD hasn't been completely clarified yet, but the myogenic component of VF has been demonstrated thanks to the evidence of scientific research*

INTRODUZIONE

La denominazione di fibrillazione ventricolare (FV), condizione che rappresenta la causa principale di arresto cardiaco e morte cardiaca improvvisa (MCI), risale al 1874, quando il neurologo Edmé Félix Alfre Vulpian (1826-1887) usò il termine *frémissement fibrillaire* per descrivere un particolare movimento irregolare del battito cardiaco⁽¹⁾. Il lavoro di Vulpian si colloca nel quadro degli studi sul sistema nervoso attuati nel corso dell'Ottocento, periodo nel quale si verificò una vera e propria "rivoluzione", che trasformò sia gli strumenti concettuali sia i dispositivi tecnici con cui vennero fondate nuove ricerche e nuove teorie morfologiche e fisiologiche. Da sempre, i movimenti irregolari del cuore sono stati oggetto di interesse e di attenzione, a partire dalle prime descrizioni dei papiri medici, attraverso i diversi trattati dedicati alla descrizione del battito periferico, da Galeno a Rufo di Efeso, fino alla notazione di Vesalio di un movimento "vermicolare" del cuore degli animali prima della morte⁽²⁾. L'elemento fondamentale nella comprensione del meccanismo fu apportato dall'uso della corrente faradica, che aveva trovato il suo campo di applicazione negli studi di fisiologia: la galvanizzazione era già usata ampiamente in ambito medico, ma le osservazioni di Faraday sulla produzione di correnti alternate e sulla elettrolisi offrivano la possibilità di eludere i rischi impliciti

nella galvanizzazione. Se, però, l'uso di correnti alternate era ancora troppo doloroso per poter trovare un impiego ampio in terapia ⁽³⁾, attraverso la "faradizzazione", Moritz Hoffa e Carl Ludwig poterono descrivere il movimento irregolare dei ventricoli negli animali ⁽⁴⁾, osservando che le contrazioni irregolari indotte dalla "faradizzazione" proseguivano anche dopo la cessazione dello stimolo e portavano ad arresto cardiaco ⁽⁵⁾.

Nella ricostruzione di questo percorso, tuttavia, una vera e propria pietra miliare è rappresentata dall'opera di Edmé Félix Alfred Vulpian ⁽⁶⁾.

Vulpian (1826-1887) era un abile neurologo, che poteva vantare sia un'ampia esperienza clinica, sia una brillante carriera di sperimentatore in ambito fisio-patologico ⁽⁷⁾. Nel 1845 lavorava come tecnico preparatore al *Muséum d'Histoire Naturelle*, dove trovò lo stimolo per lo studio della Medicina e, in particolare, della Neurologia.

Nel 1853, presentò la sua tesi dottorale sull'origine dei nervi cranici e nel 1857 divenne *médecin des hôpitaux*, succedendo, 10 anni dopo, a Jean Cruveilhier, il primo a ricoprire la cattedra di Anatomia patologica nel 1835. Con Jean-Martin Charcot e Brown-Séguard, fondò gli *Archives de Physiologie Normale et Pathologique* nel 1868. Vulpian ebbe una carriera luminosa, segnata da grandi scoperte: ben noto per aver introdotto la microscopia ottica negli studi fisiologici, contribuì, tra l'altro, alla individuazione delle sinapsi e della adrenalina ⁽⁷⁾.

Eppure, il suo ruolo è stato fondamentale anche in ambito cardiologico, sia per aver introdotto il termine "fibrillazione" per sottolineare la natura miogena del fenomeno oggi noto come FV, sia per descrivere il caratteristico tremore dei ventricoli.

Nella *Gazette Médicale de Paris* del 1859 ⁽⁸⁾, Vulpian pubblicò una nota sugli effetti della "faradizzazione" sugli animali, che già aveva esposto l'anno precedente alla Società de Biologie. Nel 1874 dette alle stampe la sua opera più importante, dove descriveva ⁽¹⁾ la FV in vivo, documentando il ritmo caotico del ventricolo dx del cane durante "faradizzazione" diretta del cuore intatto dell'animale, che definì "movimento fibrillare".

Un "fort tremblement musculaire" si originava, usando

la corrente più elevate, e proseguiva anche quando gli elettrodi erano stati rimossi: inizialmente, il movimento appariva molto violento, per poi diventare una sorta di tremito. La circolazione aortica e polmonare si interrompeva nel momento in cui gli elettrodi venivano applicati al ventricolo, che non produceva sistole, mentre l'atrio continuava a muoversi in sistole e diastole

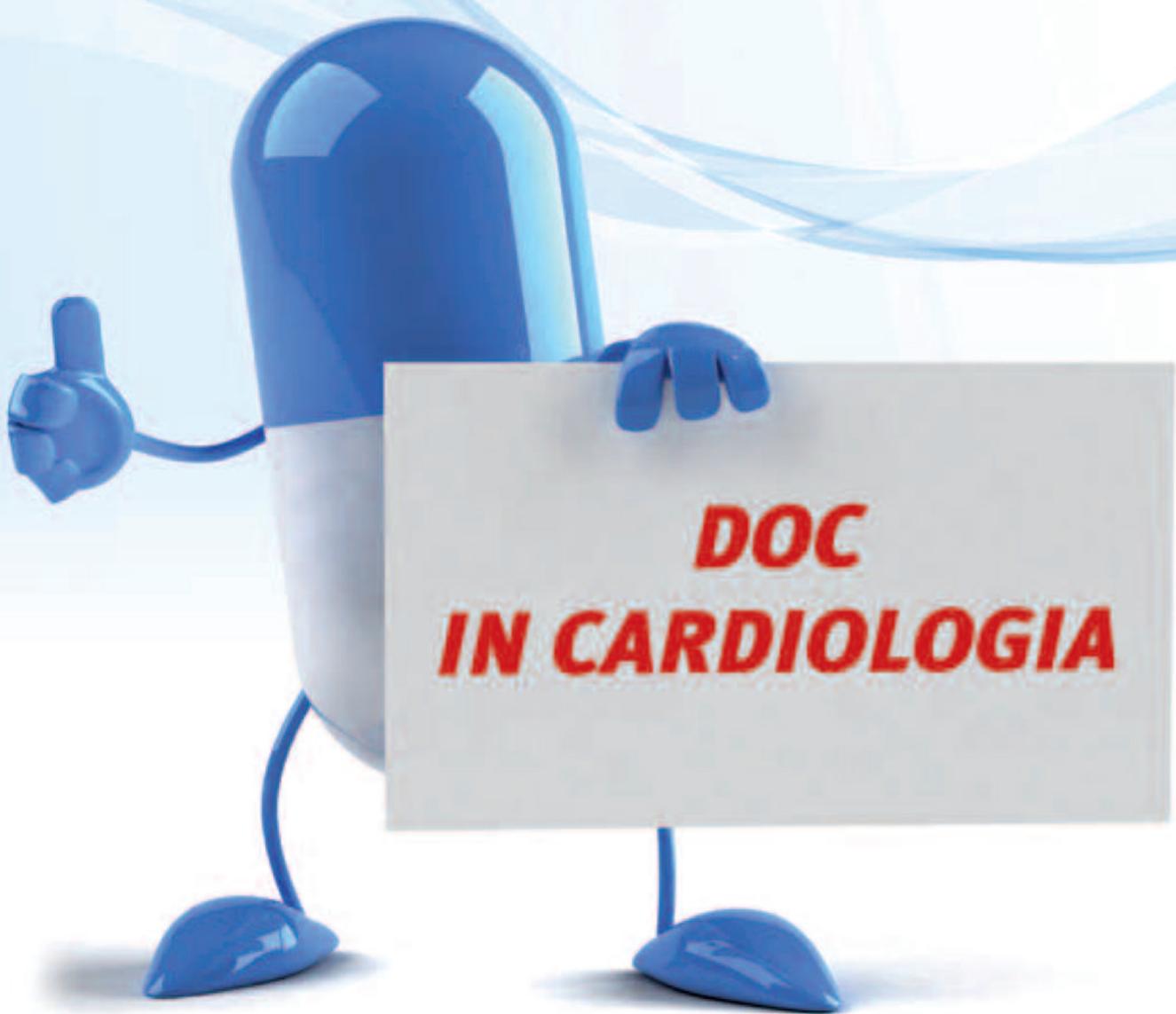
Vulpian osservò che la FV poteva essere indotta in ogni parte del ventricolo, che l'induzione dipendeva dalla forza della corrente e che questi effetti non si producevano allo stesso modo in tutti i mammiferi, né potevano essere interrotti da stimolazione vagale o "faradizzazione" aggiuntiva. La sua osservazione più importante, comunque, fu l'evidenza della natura muscolare di questi effetti.

140 anni dopo le osservazioni di Vulpian, il meccanismo della FV e MCI non è ancora chiarito definitivamente, ma, nonostante l'incertezza che ancora circonda questi problemi, la componente miogena della FV è ormai un dato acquisito, con le evidenze della ricerca scientifica ⁽⁹⁾.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Vulpian A. Note sur les effets de la faradisation directe des ventricules du coeur le chien. *Arch de Physiol*. 1874; 1:975-980
- 2 Thiene G, Carturan E, Basso C. La fibrillazione ventricolare, incubo e sfida nella società moderna, XXVIII Congresso di cardiologia, Conoscere e curare il cuore, Centro per la lotta contro l'infarto Fondazione Onlus, Firenze 2011:348-360
- 3 Tiktinsky R, Chen L, Narayan P. Electrotherapy: yesterday, today and tomorrow. *Haemophilia*. 2010 Jul;16 Suppl 5:126-31
- 4 Hoffa M, Ludwig C. Einige neue Versuche über Herzbewegung. *Zeitschrift Rationelle Medizin*. 1850;9:107-144
- 5 Efimov IR. Fibrillation or Neurillation. Back to the Future in Our Concepts of Sudden Cardiac Death? *Circ Res*. 2003;92:1062-1064
- 6 JM Pearce. Edmé Félix Alfred Vulpian (1826-1887), *J Neurol*. 2002 Dec;249(12):1749-50
- 7 Fardeau M. Évocation du centenaire de la mort de Vulpian. *Rev Neurol*. 1988; 144: 619-620
- 8 M. Vulpian. Note sur les effets de la faradisation générale pratiquée sur les animaux, *Gazette Médicale de Paris: journal de médecine et des sciences accessoires*, 1859 série 3 n. 14 :258-260
- 9 Kurian TK, Efimov IR. Mechanism of fibrillation: neurogenic or myogenic? Reentrant or focal? Multiple or single?: Still puzzling after 160 years of inquiry, *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2010, November; 21(11): 1274-1275

**UN FARMACO GENERICO
E' SEMPRE UNA SCELTA INTELLIGENTE.**



SCEGLI UN GENERICO DI QUALITA'

visita il nostro sito: www.docgenerici.it

DOC
GENERICI PER SCELTA

