

Il Cuore, oggi e domani 2020

*XXIII Corso Nazionale di Aggiornamento
in Medicina Cardiovascolare*

ATTI

*Editor
Giovanni Gregorio*

*CENTRO CONGRESSI HOTEL ARISTON
PAESTUM 9 - 10 OTTOBRE 2020*

SOMMARIO

- 007 • Presentazione
- 009 • Indice per relatore

1. CARDIOLOGIA CLINICA

- 013 • Covid 19, Cuore e Tumori. **NICOLA MAUREA** (Napoli)
- 019 • Quando il cervello parla al cuore: le patologie cerebro-cardiocorrelate
RAFFAELE ROTUNNO (Eboli)
- 033 • La Ipertensione arteriosa tra Linee Guida e pratica clinica
PASQUALE PREDOTTI (Salerno)
- 043 • La Embolia Polmonare tra Linee Guida e pratica clinica.
IOLANDA ENEA (Caserta)
- 053 • La Malattia di Fabry
RODOLFO CITRO (Salerno)
- 059 • L'Amiloidosi Cardiaca
ANTONELLO D'ANDREA (Nocera I.)
- 069 • La Prevenzione Cardiocerebrovascolare. oggi e domani tra Linee Guida e
pratica clinica nell'epoca della transizione demografica e della medicina di
genere: l'anziano e la medicina di genere.
ENZO CAPUANO (Mercato San Severino)
- 075 • L'oggi e il domani del farmaco generico in Cardiologia
DOMENICO MICELI (Napoli)

2. ARITMOLOGIA

- 083 • La cardioversione della Fibrillazione Atriale: quando e a chi la c.v.elettrica, quando e a chi quella farmacologica
MICHELE SANTORO (Vallo della Lucania)
- 093 • Fibrillazione Atriale e S,C. A. quando, chi e come scoagulare, tra vecchi e nuovi anticoagulanti
GEROLAMO SIBILIO (Pozzuoli)
- 105 • Il punto sulla Sindrome del QT lungo
GIUSEPPE MASCIA (Genova)
- 113 • Il Pacemaker che cosa è, quando utilizzarlo quando e come controllarlo
FRANCESCO GIORDANO (Vallo della Lucania)

3. PROBLEMATICHE PROFESSIONALI ED ASSISTENZIALI

- 117 • Non solo Covid 19
GIOVANNI GREGORIO (Vallo della Lucania)
- 127 • Legge 24.2.2017 Cosa cambia per le Aziende Sanitarie
GIUSEPPE BARBATO (Salerno)
- 137 • Il rapporto medico - infermiere visto dal cardiologo clinico
GENNARO BELLIZZI (Ariano I)
- 141 • Il rapporto medico-infermiere visto dall'Infermiere
GERARDO GALLO (Vallo della Lucania)
- 145 • Il rapporto medico-infermiere visto dal cardiologo interventista
FORTUNATO SCOTTO DI UCCIO (Napoli)
- 149 • Nursing e documentazione sanitaria
ANTONIO ELIA (Vallo della Lucania)

4. CARDIOPATIA ISCHEMICA - SCOMPENSO CARDIACO

- 155 • Dalla emodinamica al dopo l'evento a chi. per quanto tempo e come prescrivere la terapia antiaggregante piastrinica
NICOLA RAGOSA (Vallo della Lucania)
- 163 • La Sindrome Coronarica Cronica tra Linee Guida e pratica clinica.
Il ruolo della Ranolazina
BIAGIO LICCARDO (Napoli)
- 173 • Coronarografia e Angioplastica tra cateteri, palloni e mezzo di contrasto
ANTONIO ALOIA (Vallo della Lucania)
- 179 • Lo Scopenso Cardiaco oggi
ROSAMARIA GROMPONE (Vallo della Lucania)
- 183 • Scopenso Cardiaco: la gestione della fase acuta
PASQUALE CALDAROLA (Bari)
- 191 • Scopenso Cardiaco: la gestione della cronicità
ANGELA BEATRICE SCARDOVI (Roma)

PRESENTAZIONE

“Il Cuore, Oggi e Domani” giunge quest’anno alla sua **XXIII edizione**.

Nella presentazione delle prime edizioni del Corso, scrivevamo che il rinnovarsi di un incontro scientifico trova la sua ragione d’essere nella bontà dell’idea originaria, nella perseveranza e l’entusiasmo di chi lo organizza, nell’interesse, nelle capacità critiche e di comunicazione dei partecipanti. Caratteristiche che hanno segnato il cammino de “Il Cuore, Oggi e Domani”, facendone uno dei più grandi Eventi Formativi Nazionali, caratterizzato dall’incontro appassionato di migliaia di partecipanti.

La vita di medici, cardiologi, infermieri e pazienti è dominata sempre più dal rapido evolversi delle conoscenze scientifiche, dal progredire dei mezzi di diagnosi e cura, dalle difficoltà derivanti dalla globalizzazione del mondo moderno. L’essere costantemente aggiornati e riuscire a coniugare gli aspetti umani della professione con quelli più specificatamente tecnici è la sfida entusiasmante che tutti noi siamo chiamati a vivere quotidianamente.

La centralità del paziente, del suo bisogno di conoscere gli interventi, le procedure ed i percorsi diagnostico-assistenziali, del come e perché si debbano praticare, obbliga il personale sanitario ad un approccio più disponibile al dialogo e più aperto al confronto.

Il programma di questo anno, pur nelle criticità del momento attuale, si muove nel solco della tradizione, mantenendo sostanzialmente immodificata la architettura di aggiornamento, ancorato alle certezze ed ai problemi dell’oggi, ma anche proiettato sulle questioni che caratterizzeranno il domani, centrato sulle problematiche assistenziali del paziente con Malattia Cardiovascolare.

Il Cuore, Oggi e Domani, infatti, è la messa a punto scientificamente rigorosa ma anche realisticamente pratica, delle conoscenze e dei traguardi raggiunti dalla cardiologia, ponendosi, al tempo stesso, come una esplorazione corretta sulle questioni che domineranno il futuro. E’ per dirla con una metafora, un tuffo nelle certezze ed i dubbi dell’oggi, ma anche uno slancio verso il domani, così ricco di innovazioni, problemi e prospettive.

Il Cuore, Oggi e Domani non si sarebbe potuto realizzare senza il contributo determinante, da un lato, di relatori e moderatori competenti e di alto profilo che, con i loro interventi, garantiscono un elevato livello scientifico e didattico, e, dall’altro lato, dei partecipanti che, con la loro attiva e critica presenza, hanno in maniera determinante contribuito al successo della iniziativa.

Un grazie sentito va al personale della U.O. CARDIOLOGIA dell’Ospedale San Luca di Vallo della Lucania che con il suo impegno e sacrificio ha reso possibile il realizzarsi dell’Evento.

Giovanni Gregorio

INDICE PER RELATORE

ALOIA	ANTONIO	Pag.	173
BARBATO	GIUSEPPE	Pag.	127
BELLIZZI	GENNARO	Pag.	137
CALDAROLA	PASQUALE	Pag.	183
CAPUANO	VINCENZO	Pag.	69
CITRO	RODOLFO	Pag.	49
D'ANDREA	ANTONELLO	Pag.	59
ELIA	ANTONIO	Pag.	149
ENEA	IOLANDA	Pag.	43
GALLO	GERARDO	Pag.	141
GIORDANO	FRANCESCO	Pag.	113
GREGORIO	GIOVANNI	Pag.	117
GROMPONE	ROSAMARIA	Pag.	179
LICCARDO	BIAGIO	Pag.	163
MASCIA	GIUSEPPE	Pag.	105
MAUREA	NICOLA	Pag.	13
MICELI	DOMENICO	Pag.	75
PREDOTTI	PASQUALE	Pag.	33
RAGOSA	NICOLA	Pag.	155
ROTUNNO	RAFFAELE	Pag.	19
SANTORO	MICHELE	Pag.	83
SCOTTO DI UCCIO	FORTUNATO	Pag.	145
SIBILIO	GEROLAMO	Pag.	93

1. CARDIOLOGIA CLINICA

- Covid 19, Cuore e Tumori. **NICOLA MAUREA (Napoli)**

- Quando il cervello parla al cuore: le patologie cerebro-cardiocorrelate

RAFFAELE ROTUNNO (Eboli)

- La Ipertensione arteriosa tra Linee Guida e pratica clinica

PASQUALE PREDOTTI (Salerno)

- La Embolia Polmonare tra Linee Guida e pratica clinica.

IOLANDA ENEA (Caserta)

- La Malattia di Fabry

RODOLFO CITRO (Salerno)

- L'Amiloidosi Cardiaca

ANTONELLO D'ANDREA (Nocera I.)

- La Prevenzione Cardiocerebrovascolare. oggi e domani tra Linee Guida e pratica clinica nell'epoca della transizione demografica e della medicina di genere: l'anziano e la medicina di genere. **ENZO CAPUANO (Mercato San Severino)**

- L'oggi e il domani del farmaco generico in Cardiologia

DOMENICO MICELI (Napoli)

COVID CANCRO E CUORE

Nicola Maurea¹, Andreina Carbone², Martina Iovine³, Simona Buccolo³, Vincenzo Quagliariello⁴

1. Direttore Struttura complessa di cardiologia, Istituto Nazionale Tumori-IRCCS-Fondazione G. Pascale Napoli, Italia

2. Cardiologa Struttura complessa di cardiologia, Istituto Nazionale Tumori-IRCCS-Fondazione G. Pascale Napoli, Italia

3. Borsista, Struttura complessa di cardiologia, Istituto Nazionale Tumori-IRCCS-Fondazione G. Pascale Napoli, Italia

4. Ph.D., Ricercatore Sanitario, Struttura complessa di cardiologia, Istituto Nazionale Tumori-IRCCS-Fondazione G. Pascale Napoli, Italia

La malattia da Sars-CoV2 (COVID-19) è un'infezione dell'apparato respiratorio, caratterizzata da un quadro di polmonite interstiziale, il cui agente patogenetico è un "coronavirus", virus a RNA che ha avuto un impatto devastante in tutto il mondo da dicembre 2019 (1). Vari studi retrospettivi cinesi, italiani e americani hanno dimostrato che la prevalenza di patologie cardiovascolari è alta in pazienti COVID-19, soprattutto in quelli che presentano una forma più severa di patologia e che possiedono una prognosi peggiore. Il meccanismo attraverso il quale i pazienti cardiopatici hanno un rischio maggiore di contrarre il COVID-19 ed una patologia più grave, non è conosciuto, ma potenzialmente potrebbe essere correlato alla maggiore età, alla disregolazione del sistema immunitario e alla preesistenza di infiammazione sistemica (2). Allo stesso tempo, i pazienti oncologici sono ad alto rischio di contrarre il virus, a causa della disfunzione del sistema immunitario e alle conseguenze dei vari trattamenti anti-tumorali, e sono maggiormente predisposti ad una patologia più severa. Dunque, il paziente cardio-oncologico è un individuo estremamente vulnerabile all'infezione da Sars-CoV2 e alle sue conseguenze, per il maggior rischio infettivo, l'indebolimento delle barriere difensive e i danni da chemioterapici.

Un'analisi dei pazienti ricoverati presso gli ospedali di New York ha mostrato che il 5,9% dei pazienti COVID-19 aveva il cancro e il 43% di essi è stato sottoposto a ventilazione meccanica invasiva (3). Uno studio prospettico cinese ha evidenziato che dei 1590 pazienti con diagnosi di COVID-19, 18 avevano storia di tumore e che la neoplasia polmonare era prevalente. Inoltre, in questa coorte, la storia di neoplasia era associata con un maggiore rischio di eventi severi (pazienti che richiedevano ventilazione o morte) e a progressione più veloce verso eventi avversi (13 giorni nei

pazienti oncologici rispetto a 43 giorni in quelli senza neoplasie) (4). Un altro studio cinese ha mostrato che i pazienti oncologici, ricoverati presso l'ospedale di Zhongnan, avevano un tasso d'infezione dello 0,79%, maggiore rispetto a quello della popolazione generale. Il tumore al polmone era quello maggiormente presente in questi pazienti (25%) e diabete e patologie cardiovascolari erano le comorbidità prevalenti (14,3%). I fattori clinici che predicono una peggiore prognosi, in questo sottogruppo di pazienti, includono l'età avanzata e l'aver ricevuto, nei 14 giorni precedenti, la terapia antitumorale. Non è chiaro quale terapia antineoplastica sia maggiormente associata all'infezione da Sars-CoV2, alla severità dell'infezione e alla mortalità (5). I dati italiani dell'Istituto Superiore di Sanità del 25 giugno 2020, invece indicano che il 16% dei pazienti deceduti per COVID-19 avevano cancro attivo, negli ultimi 5 anni.

Sebbene non ci siano studi che abbiano valutato l'impatto diretto del COVID-19 nei pazienti cardio-oncologici, i dati suggeriscono che le malattie cardiovascolari e il cancro sono potenzialmente fattori di rischio indipendenti per l'infezione e per la prognosi, e insieme hanno un effetto di tipo cumulativo.

Anche se non esistono dati conclusivi, i malati di cancro sono maggiormente a rischio di un'infezione severa, per una ridotta risposta immunitaria a causa della malattia stessa, complicanze post-chirurgiche, effetto immunosoppressivo dei trattamenti (chemioterapia, cortisone, radioterapia, trapianto), uno stato di scadute condizioni generali, malnutrizione e/o cachessia. Tuttavia, il livello d'immunosoppressione varia e dipende dalla forma fisica del paziente, dal tipo di terapia ricevuta, dal tempo trascorso dall'ultima terapia, dalla presenza di neoplasie ematologiche, dal trapianto di midollo osseo, dall'età e dalle comorbidità dei pazienti.

Numerose strategie sono state messe in atto, per limitare il contagio di questa categoria di pazienti, come il differire le procedure e le visite non urgenti, l'assistenza domiciliare, all'interno delle strutture sono stati definiti percorsi e spazi dedicati alle persone che affrontano queste cure e che non possono più rimandarle.

Per quanto riguarda il paziente cardioncologico con infezione da Sars-CoV2, bisogna prendere in considerazione alcuni aspetti importanti, che vengono riassunti, di seguito, con la descrizione di tre scenari clinici complessi. Ricordiamo inoltre, come la gestione di questi pazienti, debba essere valutata caso per caso, e da un team di specialisti, tra cui anche il cardiologo che abbia delle competenze specifiche in cardioncologia (6).

Nel primo caso, potremmo trovarci innanzi ad un paziente con danno miocardico franco, il quale potrebbe essere determinato dall'azione sinergica dei farmaci antitumorali sia dal virus. Molti farmaci antitumorali

sono cardiotossici e, i meccanismi attraverso i quali determinano il danno miocardico, sono molteplici, tra cui ricordiamo lo stress ossidativo, la necrosi, l'apoptosi, la disfunzione mitocondriale, la disfunzione endoteliale e il danno vascolare. Il danno miocardico, evidenziato dal rialzo degli enzimi cardiaci, è stato osservato nel 7,2% dei pazienti ricoverati per COVID-19. L'incremento dei biomarker cardiaci è parallelo all'incremento dei livelli di interleuchina-6, suggerendo che il danno miocardico possa essere secondario al rilascio massivo di citochine pro-infiammatorie. Possono presentarsi però, anche altre manifestazioni: alcuni studi hanno riportato casi di scompenso cardiaco acuto dovuto a miocardite virale e a cardiomiopatia da stress, che potrebbe essere legata ad un'infezione diretta del tessuto miocardico, mediata dai recettori ACE-2, ampiamente espressi a livello cardiaco.

Nel secondo scenario clinico, la ridotta riserva cardiaca dei pazienti, che possiedono danno clinico latente legato alla somministrazione di chemioterapici, può rendere questi individui, maggiormente vulnerabili all'infezione da Sars-CoV2. Sebbene l'incidenza di disfunzione cardiaca severa e di scompenso cardiaco sia diminuita nei sopravvissuti al cancro, grazie all'adozione di basse dosi di antracicline e dei nuovi protocolli terapeutici, la disfunzione cardiaca subclinica può essere presente fino al 65% dei pazienti. Il danno miocardico latente e la ridotta riserva cardiaca predispongono il paziente neoplastico all'insorgenza di fattori di rischio cardiovascolare, che a loro volta lo rendono maggiormente vulnerabile alle complicanze cardiovascolari, quando intervengono altri fattori. Il COVID-19 rappresenta, dunque, una condizione di stress caratterizzata da rilascio di citochine, stimolazione simpatica, distress respiratorio acuto, ipossiemia e ipercoagulabilità. Negli individui sani, la normale riserva cardiaca può essere sufficiente a fronteggiare i danni creati dal virus, mentre per i pazienti con ridotta riserva cardiaca, come i sopravvissuti al cancro, la prognosi è peggiore. Questo modello è definito dagli anglofoni "two-hit model", in cui il danno miocardico da Sars-CoV2 va a slatentizzare il danno subclinico da farmaci cardiotossici.

Nel terzo scenario, i fattori di rischio comuni all'infezione da Sars-CoV2 e alla cardiotossicità da antitumorali possono incrementare il rischio di complicanze nel paziente oncologico:

- L'ipertensione arteriosa: è stata riportata nel 12,8% di 44672 pazienti cinesi con diagnosi confermata di COVID-19. Il tasso di fatalità era del 6% nei pazienti ipertesi, mentre in generale era del 2,3%. Altri studi hanno riportato un'incidenza dell'ipertensione del 15-31% nei pazienti COVID-19 ospedalizzati, e che era associata ad un rischio di patologia severa maggiore di circa 2,5 volte.

- Et : un alto tasso di mortalit  e di maggiori complicanze severe da COVID-19   stato associato all'et  avanzata. In molti studi,   stato dimostrato che i pazienti oncologici presentano numerosi segni sistemici di invecchiamento precoce, che li rende pi  suscettibili ad un'infezione severa. Recenti lavori, ad esempio, hanno dimostrato che l'esposizione alla doxiciclina determina accumulo di cellule senescenti.
 - Stress psicosociale: disturbo post-traumatico da stress, depressione, sono stati riportati nei sopravvissuti al COVID-19. Lo stress psicosociale   un importante fattore di rischio cardiovascolare e studi osservazionali hanno dimostrato che   associato ad un alto tasso di complicanze cardiovascolari, nei pazienti oncologici. Quindi, l'incrementato tasso di disordini psicologici tra i pazienti con COVID-19 pu  esacerbare le complicanze cardiovascolari in pazienti oncologici.
 - Obesit  e sindrome metabolica: l'obesit    un fattore di rischio di alta mortalit  nei pazienti COVID-19 e si   dimostrata essere prevalente tra i pazienti oncologici, oltre ad essere un fattore di rischio cardiovascolare, esacerbando il danno miocardico virale e da cardiotossicit .
- La pandemia da COVID-19, rappresenta un'emergenza sanitaria che non ha precedenti a livello internazionale, e sebbene sia una condizione primariamente respiratoria, pu  determinare severe complicanze cardiovascolari che sono associate ad alta mortalit . Quindi,   fondamentale fornire cure cardiologiche appropriate al paziente oncologico, per prevenire l'infezione da COVID-19 e per limitarne i danni.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Petersen E, Koopmans M, Go U, et al. Comparing SARS-CoV-2 with SARS-CoV and influenza pandemics. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(9):e238-e244. doi:10.1016/S1473-3099(20)30484-9.
- 2) Liu T, Liang W, Zhong H, et al. Risk factors associated with COVID-19 infection: a retrospective cohort study based on contacts tracing. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):1546-1553. doi:10.1080/22221751.2020.1787799.
- 3) Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, and the Northwell C-RC, Barnaby DP, Becker LB, Chelico JD, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *Jama.* 2020.
- 4) Liang WH, Guan WJ, Li CC, et al. Clinical characteristics and outcomes of hospitalised patients with COVID-19 treated in Hubei (epicentre) and outside Hubei (non-epicentre): a nationwide analysis of China. *Eur Respir J.*

2020;55(6):2000562. Published 2020 Jun 4. doi:10.1183/13993003.00562-2020.

- 5) Zhou S, Yang Y, Zhang X, et al. Clinical Course of 195 Critically ILL COVID-19 Patients, A Retrospective Multi-Center Study [published online ahead of print, 2020 Aug 20]. Shock. 2020;10.1097/SHK.0000000000001629. doi:10.1097/SHK.0000000000001629
- 6) Zordoky, B. Cardiovascular Vulnerability to COVID-19 in Cancer Survivors. Preprints 2020, 2020040128 (doi: 10.20944/preprints202004.0128.v1).

QUANDO IL CERVELLO PARLA AL CUORE: LE PATOLOGIE CEREBRO-CARDIOCORRELATE

Raffaele Rotunno

Padula

Edema polmonare neurogeno

Nel lontano 1918 - nel corso della I guerra mondiale - venne segnalato un caso di edema polmonare, esordito in un soldato dopo una ferita al cranio da arma da fuoco (1); successivamente nel 1969 una serie di autopsie su vittime della guerra del Vietnam, decedute per lesioni cerebrali isolate, rilevò che una loro elevata percentuale aveva presentato un edema polmonare (2).

Si trattava di casi di edema polmonare neurogeno (EPN)

Di là dalle vicende belliche la maggioranza dei casi di EPN, circa il 70%, si presenta a seguito di una emorragia cerebrale e si associa ad una mortalità tra il 60 e il 100% (3).

L'edema polmonare neurogeno si sviluppa entro poche ore dall'insulto neurologico e può essere innescato o da un improvviso aumento della pressione intracranica – come nel caso dell'emorragia cerebrale - o da una lesione ischemica localizzata in zone cerebrali trigger come il midollo oblungato, l'area postrema, il midollo caudale ed i nuclei del tractus solitarius.

L'edema polmonare, in tal modo provocato, si realizza attraverso due meccanismi coesistenti: il meccanismo emodinamico e quello infiammatorio (4).

Il meccanismo emodinamico poggia sulla teoria del "blast injury theory".

Un aumento improvviso della pressione intracranica (ICP), come in presenza di emorragia subaracnoidea, induce una risposta catecolaminergica di tipo alfa-adrenergico, che provoca transitori ma drammatici incrementi della vasocostrizione polmonare e sistemica a livello venoso e arterioso.

La tempesta adrenergica comporta un brusco rialzo pressorio sistemico ed un danno al ventricolo sinistro attraverso gli effetti diretti delle catecolamine; in tal modo si creano le condizioni per un aumento della pressione atriale sinistra.

In aggiunta a ciò l'aumento repentino del tono simpatico induce da una parte un incremento del ritorno venoso attraverso lo shift di sangue dal circolo sistemico a quello polmonare e dall'altra una venocostrizione polmonare, provocando un aumento impressionante della pressione capillare polmonare con alterazione delle forze di Starling nei polmoni e successivo spostamento di liquido negli alveoli polmonari e negli spazi interstiziali.

L'edema idrostatico si verifica quando la pressione trasmurale supera i 40 mmHg, causando lesioni all'endotelio capillare polmonare, seguite da lesioni alla membrana basale dei capillari alveolari e, infine, da lesioni all'epitelio alveolare, con conseguente perdita di globuli rossi e proteine negli spazi alveolari.

L'aumentato carico di volume (precarico) e di pressione (postcarico) e l'alterazione della contrattilità ventricolare sinistra spiegano la grave instabilità emodinamica, che si manifesta con l'EPN.

Accanto alla componente idrostatica vi è l'incremento della permeabilità vascolare polmonare, dovuto principalmente al contributo del neuropeptide Y, presente in dense vescicole nelle terminazioni nervose simpatiche insieme alla noradrenalina.

In presenza di EPN, indotto dall'iniezione di fibrinogeno e trombina nella cisterna magna di ratti anestetizzati, si riscontrano nel fluido dell'edema alveolare polmonare concentrazioni elevate di proteine plasmatiche - pari al 75% di quelle presenti nel siero- accanto ad alte concentrazioni di neuropeptide Y, presenti anche nei macrofagi alveolari: tale relazione suggerisce la ipotesi che il neuropeptide Y, rilasciato dai nervi simpatici in presenza di EPN, incrementi drammaticamente la permeabilità vascolare polmonare (5).

Altro meccanismo patogenetico all'origine dell'EPN è rappresentato dalla risposta infiammatoria sistemica alla lesione cerebrale; tale risposta è la maggior responsabile dell'aumento della permeabilità vascolare nei polmoni in presenza di una lesione cerebrale.

In ratti anestetizzati si rileva durante le prime ore dopo un trauma cranico chiuso un aumento del livello del TNF α e dell'IL-6 nell'emisfero contuso (6) verosimilmente ad opera di astrociti e di cellule microgliali

(7)(8). E' verosimile che in presenza di un grave insulto cerebrale come nel modello di "trauma cranico chiuso" si verifichi la seguente sequenza di eventi: la lesione innesca da parte delle cellule cerebrali residenti la secrezione del TNF α , che a sua volta attiva le cellule simili o vicine a produrre IL-6 (6).

Le citochine si spostano nella circolazione sistemica a seguito della interruzione della barriera emato-encefalica; è innanzitutto la IL-6 nei soggetti con più severo danno cerebrale a raggiungere concentrazioni plasmatiche elevate (9). Queste molecole di segnalazione vanno a stimolare cellule target negli organi periferici; in particolare, a livello delle cellule endoteliali dei polmoni avviano cambiamenti fisiologici, che regolano il reclutamento e lo stravasamento di cellule infiammatorie determinando un aumento della permeabilità dei capillari polmonari e la traslocazione di liquidi.(10).

Interazione cervello-cuore

Circa il 7% dei pazienti con emorragia cerebrale spontanea o traumatica sviluppa in assenza di una cardiopatia pregressa una disfunzione cardiaca acuta, rilevabile mediante alterazioni dell'ECG, anormali livelli di troponina I ed anomalie di movimento delle pareti del ventricolo sinistro, che vanno oltre la distribuzione di una singola arteria coronarica. Nel 50% circa dei pazienti si osserva un pattern apex-sparing di anormale movimento delle pareti del ventricolo sinistro. La disfunzione cardiaca, esordita acutamente in corso di emorragia cerebrale, rappresenta un fattore di rischio indipendente di morte in ospedale (11).

La prevalenza segnalata di alterazioni dell'ecg da danno cardiaco nei pazienti con emorragia subaracnoidea (SAH) varia ampiamente dal 27% al 100% a causa della dipendenza del rilievo dal tempo: la tempestività della raccolta dei dati ECG può influenzare, difatti, il riscontro di tali alterazioni (12).

Il 90% dei pazienti presenta anomalie all'ECG come alterazioni del tratto ST, prolungamento del QTc ed aritmie ventricolari o sopraventricolari entro le prime 48 ore successive alla SAH (13).

Lo studio di S.Chatterjee, pubblicato nel 2011, ha arruolato 406 pazienti con SAH. Nell'ecg pre-operatorio si rilevavano con maggior frequenza tra le anomalie ecgrafiche quelle della ripolarizzazione, in particolare la presenza di onda U maggiori di 1 mm in ampiezza nel 47%, le anomalie dell'onda T nel 32%, l'allungamento del QTc nel 23% e la depressione del tratto ST nel 15% dei pazienti (12).

E' rilevabile un'associazione tra il grado di gravità dell'emorragia subaracnoidea, indicato dalla scala di Hunt ed Hess, e le modifiche dell'ecg. Durante il periodo pre-operatorio l'incidenza delle anomalie dell'ECG è più alta tra i pazienti in più gravi condizioni cliniche secondo Hunt ed Hess; in particolar modo, la prognosi è sfavorevole nei pazienti con modifiche ecgrafiche dinamiche, fluttuanti come se in questi pazienti le lesioni al cuore siano maggiori accompagnandosi, di conseguenza, ad outcome più scarsi. Occorre ricordare che il danno al miocardio si produce al tempo dell'emorragia, quando incrementano improvvisamente i livelli di catecolamine, e che le anomalie ecgrafiche rappresentano la sequela di questo evento precoce: è verosimile che i pazienti, che subiscono inizialmente danni al cuore più rilevanti, sono quelli che successivamente sviluppano anomalie dell'ecg fluttuanti e hanno, di conseguenza, outcome peggiori (14).

Nel lavoro di Suja Purushothaman (15), pubblicato nel 2014, venivano arruolati entro le prime 24 h pazienti sia con stroke ischemico che emorragico: le anomalie ecgrafiche si presentavano più comunemente nel gruppo ischemico (79,31%) rispetto al gruppo emorragico (76,19%); tra gli

ischemici si osservavano come alterazioni più comuni la inversione dell'onda T (34,48%) e la depressione del segmento ST (32,76%), seguite da un prolungamento dell'intervallo QTc (29,31%) e dalla presenza di onde U (27,59%); tra gli emorragici la inversione dell'onda T (33,33%) e le aritmie (33,33%) si verificavano in proporzioni uguali, seguite dalla presenza di onde U (30,95%) e da depressione del segmento ST (23,81%).

Il frequente riscontro di modifiche elettrocardiografiche, di disfunzione del ventricolo sn e di aritmie nei pazienti con stroke acuto, anche in assenza di una primitiva cardiopatia, supporta l'ipotesi che alla loro origine vi sia il danno al sistema nervoso centrale (CNS). Molteplici sono le evidenze cliniche, che mostrano l'esistenza di una relazione causale tra le lesioni cerebrali e la disfunzione cardiaca.

Per eliminare le incertezze sulla possibilità che un cervello ischemico contribuisca alla comparsa di alterazioni cardiache sono stati impiegati modelli sperimentali di stroke. Nel lavoro di Ishikawa et al. si è cercato di indagare se lo stroke ischemico invia segnali di morte cellulare al cuore (17). Nello studio in vitro gli AA hanno deprivato di ossigeno e di glucosio cellule neuronali di ratto (OGD) ed esposto ad ischemia-riperfusion (I/R) miociti cardiaci di ratto.

Nell'analizzare la vitalità cellulare e l'attività mitocondriale dei miociti cardiaci esposti al danno I / R non si riscontrava fino a 48 ore morte cellulare.

E' l'aggiunta in coltura del supernatante delle cellule neuronali, sottoposte a OGD, a innescare la massiccia morte dei miociti cardiaci come mostrava l'aumento significativo di positività di tutti i marker di morte cellulare rispetto ai controlli, suggerendo l'esistenza di una via indiretta a partenza dallo stroke ischemico che va a regolare la morte delle cellule cardiache. Risultati convergenti si rilevavano in vivo: nei ratti adulti, sottoposti ad una transitoria occlusione dell'arteria cerebrale media, i marker di morte cellulare venivano rilevati non solo nell'emisfero del cervello, colpito da stroke, ma anche nell'emisfero contro laterale e nel cuore.

E' verosimile che le cellule neuronali lese a seguito dell'insulto ischemico secernino fattori tossici solubili, che successivamente raggiungono attraverso il sistema circolatorio l'emisfero controlaterale ed il cuore danneggiandoli.

Vi sono prove che " il cervello con stroke ischemico invia segnali di morte cellulare indiretta al "cuore" attraverso le due vie potenzialmente parallele della risposta neuro-endocrina e di quella infiammatoria sistemica.

Risposta neuroendocrina

Il danno miocardico è stato riscontrato più comunemente nella emorragia subaracnoidea o intracerebrale, ma è anche comune nell'ictus ischemico.

In questo lavoro di V. C. Hachinski (18) è stata occlusa l'arteria cerebrale media di 17 gatti anestetizzati, procurando loro uno stroke sperimentale, e dopo 12 – 22 h si osservava in circa la metà di essi (41%) la comparsa di un danno al miocardio sotto forma di necrosi acuta e/o di emorragia subendocardica; negli animali con danno miocardico acuto i livelli plasmatici di noradrenalina ed adrenalina erano significativamente aumentati rispetto ai valori pre-occlusione: è evidente che un'attivazione neuro-ormonale è complice di quel che accade al cuore in presenza di un evento emorragico od anche ischemico cerebrale.

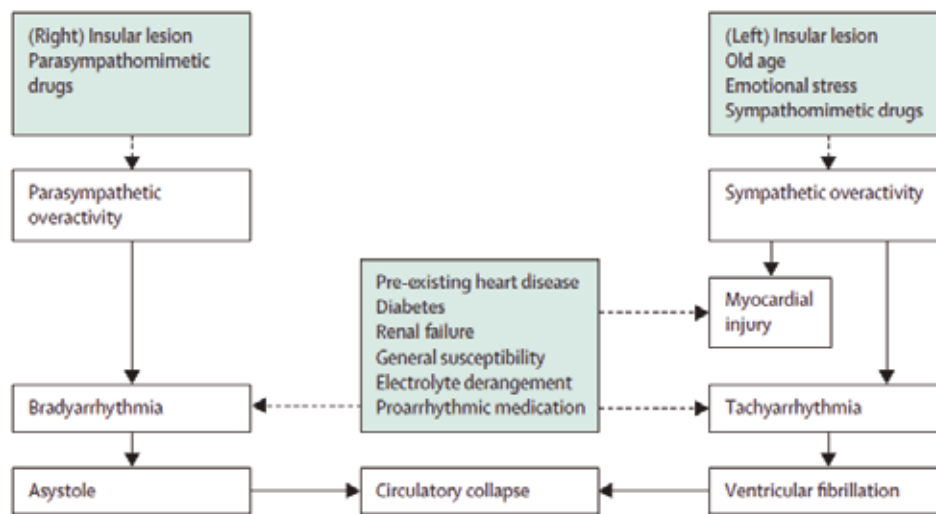
Le vie centrali che regolano la risposta autonoma dal cervello al cuore coinvolgono strutture implicate in

risposte sia fisiologiche che patologiche. Quando si verifica un danno cerebrale, la regione cerebrale coinvolta attiva percorsi diversi che dipendono dall'area lesa interessata e dall'entità della lesione.

Evidenze sperimentali e cliniche suggeriscono che lo squilibrio autonomo è più frequente dopo infarti che coinvolgono la corteccia insulare, una regione che è fondamentale per il controllo delle funzioni simpatiche e parasimpatiche.

Le lesioni ischemiche della corteccia insulare influenzano il controllo della pressione arteriosa e possono scatenare gravi complicanze cardiache come, ad esempio, le "aritmie minacciose" per la vita.

In presenza di una lesione a livello dell'insula sinistra, centro per il controllo autonomo parasimpatico, si può assistere ad uno spostamento dell'equilibrio cardiovascolare verso una prevalenza del tono simpatico, così da creare le condizioni per eventi aritmici e per un eccesso di mortalità cardiaca a lungo termine (19); a sua volta una lesione a livello dell'insula dx, centro per il controllo autonomo simpatico, riduce il tono simpatico ed esita in una iperattività parasimpatica, che può associarsi a marcata bradicardia, ad asistolia ricorrente ed ad una maggiore mortalità precoce (20).



Pathophysiology of sudden death after stroke (19)

La corteccia insulare fa parte del network centrale autonomico (CAN) insieme ad altre strutture cerebrali interconnesse come l'amigdala, il nucleo del tractus solitarius (NTS), l'ipotalamo e la zona reticolare intermedia del midollo ventro-laterale: il CAN regola il flusso autonomico al cuore

Le manifestazioni cardiovascolari, correlate a gravi insulti cerebrali acuti, sono state, in particolare, riprodotte sperimentalmente dalla stimolazione o dalle lesioni, che coinvolgono l'ipotalamo anteriore, il NTS o il midollo ventrale. (20).

Nel contesto di una grave lesione ischemica di queste aree cerebrali o di una emorragia subaracnoidea con idrocefalo acuto e disinibizione delle strutture ipotalamiche del CAN si può produrre un tono simpatico elevato; in questo caso all'un tempo si rileva un aumento di catecolamine in circolo ed un loro massiccio rilascio dalle terminazioni nervose simpatiche nel miocardio tale da portare danno tossico ai miociti adiacenti (22).

In definitiva, il meccanismo finale prevalente alla base dei disturbi cardiovascolari successivi ad una lesione cerebrale sembra essere una massiccia simpatico-eccitazione.

La via simpatica tra il CAN ed il cuore è composta dai neuroni simpatici pre-gangliari nel segmento toracico superiore del midollo spinale, dalle connessioni sinaptiche nei gangli cervicali e nella parte superiore del torace e dai neuroni post-gangliari simpatici (23).

Le fibre postgangliari simpatiche innervano il sistema di conduzione cardiaco in modo rilevante rispetto al muscolo cardiaco, rilasciando noradrenalina e neuropeptide Y.

Il sistema nervoso simpatico controlla il cuore anche promuovendo il rilascio di adrenalina dalla midollare delle ghiandole surrenali.

Il cuore è dotato di un sistema di recettori molto efficiente, che attiva diverse vie di segnali intracellulari (24).

Nelle cellule miocardiche sono presenti sei tipi di recettori adrenergici, che comprendono tre tipi di recettori beta-adrenergici (β 1, β 2 e β 3) e tre sottotipi di alfa1-adrenocettori (alfa1A, alfa1B e alfa1D). Il legame ai diversi recettori da parte della noradrenalina e dell'adrenalina si verifica in relazione a differenze di affinità, di accoppiamento, di segnalazione e di altri eventi regolatori; in particolare, l'adrenalina ha una maggiore affinità per i recettori β 2, mentre la NA ha un'affinità maggiore per i recettori β 1; entrambi sono potenti alfa agonisti, sebbene la noradrenalina sia meno potente dell'adrenalina. Le catecolamine nel cuore attivano prima i β 1-adrenocettori rispetto ai meno espressi β 2 ed alfa1-adrenocettori.

Sono stati postulati diversi meccanismi per spiegare gli effetti cardiotoxici delle catecolamine: l'attivazione "eccessiva" dei recettori β 1 e alfa 1 adrenergici provoca ipossia relativa del tessuto miocardico, aumentata permeabilità del sarcolemma, elevazione dei livelli intracellulari di cAMP, sovraccarico di calcio e formazione, infine, di metaboliti ossidativi delle stesse catecolamine.

Quando le catecolamine stimolano i recettori β 1 sulla superficie dei miociti, attivano il segnale della proteina chinasi A con conseguente rilascio di calcio dal reticolo sarcoplasmico per la contrazione cellulare; allo stesso tempo, stimolano i recettori β 2 e producono attraverso la proteina chinasi B la fosforilazione del fattore trascrizionale FoxO, inibendone l'attività ed annullando in tal modo i suoi effetti sull'attivazione della MuRF1, la ligasi che aggancia le proteine all'ubiquitina, destinandole alla degradazione (16) (25).

Nei miociti cardiaci ventricolari dei ratti adulti Communal et al. hanno rilevato che l'apoptosi delle cellule trattate con catecolamine deriva dalla sovrastimolazione della via beta 1 adrenergica del cuore. La stimolazione persistente dei β 1 provoca apoptosi attraverso l'attivazione della calcium/calmodulin-dependent protein kinase II (CaMKII) ed il sovraccarico di calcio, che porta alla sovrastimolazione dei miofilamenti, all'aumento della forza contrattile e del consumo di ossigeno, nonché ad un calo dell'ATP, che crea le condizioni per la morte cellulare (26).

L'ondata di questi multipli scenari di segnali a seguito della tempesta catecolaminergica, scatenata dalla risposta "fight or flight", contribuisce attraverso i recettori β 1 alla patogenesi della ischemia-necrosi cardiaca ed attraverso i recettori β 2 a quella della ipertrofia cardiaca; entrambe le condizioni promuovono l'aritmogenesi sopraventricolare e ventricolare.

E' evidente che complice di quel che accade al cuore in presenza di un evento emorragico od anche ischemico cerebrale è l'attivazione neuro-ormonale.

Una parte importante del sistema neuroendocrino è rappresentata dall'asse HPA (Asse ipotalamo-ipofisario-surrenale), costituito dalle interazioni complesse delle 3 ghiandole endocrine -ipotalamo, ipofisi, e ghiandole surrenali-: il nucleo ipotalamico paraventricolare è il principale centro di controllo dell'HPA ed in condizioni di stress secreta l'ormone di rilascio dell'ACTH (corticotropin releasing hormone), che stimola la ghiandola pituitaria a produrre ACTH (Adreno Cortico Tropic Hormone), che a sua volta controlla la secrezione di cortisolo dalle cellule della corteccia surrenale.

Nella fase iperacuta dello stroke si rileva un'attivazione precoce e massiccia dell'asse HPA. Un pattern caratteristico bifasico di risposta è stato osservato: inizialmente le concentrazioni ACTH e cortisolo sono aumentate contemporaneamente; in una seconda fase, a fronte di una rapida diminuzione dei livelli di ACTH, le concentrazioni di cortisolo rimangono elevate. Questo pattern può essere spiegato dall'attivazione iniziale dell'asse HPA, soppressa successivamente dall'elevarsi dei livelli plasmatici di cortisolo (27).

Studi in vitro ed in vivo sostengono il concetto di neurotossicità degli ormoni dell'asse HPA.

Nella review sistematica di A. J. Barugh sono stati valutati livelli di cortisolo in presenza di stroke e la loro relazione con gli outcome. La review mette in evidenza che i livelli di cortisolo si elevano nella prima settimana in relazione alla severità dello stroke e i livelli più alti si associano ad una incrementata mortalità post-stroke (28).

Risposta infiammatoria sistemica

La risposta infiammatoria gioca un ruolo importante immediatamente dopo uno stroke ischemico acuto.

Dopo l'occlusione del vaso, entro pochi minuti dall'ischemia, inizia il processo infiammatorio locale con l'attivazione delle cascate pro-coagulativa e pro-infiammatoria nello spazio endovascolare.

Quando le cellule endoteliali vengono attivate da stimoli come la trombina si ha una rapida dislocazione della molecola di adesione selettina P sulla membrana cellulare, dove prende contatto con piastrine e leucociti: le piastrine migrano in sito -homing- formando trombi, mentre i leucociti rallentano e rotolano sulla superficie endoteliale del vaso.

La interruzione della barriera emato-encefalica (**BBB**), prodotta dalla lesione ischemica, permette l'infiltrazione di neutrofili e di macrofagi periferici, che vanno ad invadere lo spazio perivascolare.

La loro presenza stimola una aumentata risposta infiammatoria locale nel parenchima cerebrale, che produce il rilascio di citochine e di chemochine, microgliosi ed astrogliosi (16).

Accanto alla risposta infiammatoria nella sede della lesione cerebrale ischemica, lo stroke ischemico dà inizio ad una risposta infiammatoria periferica con un incremento significativo nel sangue di leucociti polimorfonucleati (PMNL), che presentano in superficie una elevata espressione di molecole di adesione cellulare (CAM) e liberano granuli carichi di enzimi proteolitici, i quali possono alterare la integrità delle cellule endoteliali vascolari e degradare il collagene della loro matrice subendoteliale.(29).

I PMNL periferici derivano dalle cellule staminali emopoietiche del midollo osseo, attivate dal fattore di stimolazione delle colonie dei granulociti e dei macrofagi (GM-CSF), i cui livelli nel siero dei pazienti con stroke sono elevati, superiori a quelli degli individui sani (30).

Il cervello ischemico, quindi, causa non solo l'attivazione dei PMNL nei vasi localmente compromessi, ma anche l'attivazione periferica dei PMNL; quest'ultima va inserita nella risposta infiammatoria sistemica allo stroke, che può provocare danni secondari al cuore.

E' l'attivazione del sistema immunitario a sostenere l'infiammazione dopo un evento ictale e vi è una complessa interazione tra risposte infiammatorie locali e sistemiche, che coinvolge molti tipi di cellule immunitarie e di segnali circolanti.

Innanzitutto, va ricordato che le cellule endoteliali, le piastrine e gli astrociti danneggiati possono liberare nel sito di infiammazione microvescicole extracellulari, ovvero frammenti cellulari ricoperti da doppio strato lipidico, che rapidamente attraversano la BBB lesa per entrare nel flusso sanguigno; difatti, il livello di microvescicole circolanti è elevato nei pazienti con stroke ischemico, stroke emorragico intracerebrale e SAH.

A livello dell'endotelio del circolo periferico le microvescicole, derivate dall'endotelio danneggiato, possono stimolare il rilascio di IL6 ed all'un tempo inibire la NO sintasi, creando le condizioni per uno spasmo vascolare e, quindi, per una sindrome coronarica acuta; le microvescicole piastriniche, inoltre, presentano un'attività procoagulante specifica superiore rispetto alle stesse piastrine attivate ed in tal modo la loro presenza si associa a trombosi (22).

E' la milza a giocare un ruolo centrale nella mediazione della risposta immunitaria periferica allo stroke, aumentando i linfociti circolanti, le citochine proinfiammatorie e le chemochine (come il fattore di necrosi tumorale- α , la MCP-1, l'interferone- γ , la IL-6 e la IL-2); in tal modo la milza esacerba l'infiammazione durante la fase acuta successiva all'evento ictale.

La milza rappresenta un organo linfoide, che svolge un ruolo importante sia nelle risposte immunitarie innate ed in quelle adattive: una volta attivata, si

contrae, subendo cambiamenti cellulari e rilasciando citochine infiammatorie.

Nello studio di F.S. Vahidy et al. (31) circa il 40% di 158 pazienti con stroke va incontro ad una contrazione splenica post-ictus. Nei campioni di sangue di tali pazienti si riscontrano livelli elevati di citochine ed, in particolare, incrementi significativi dell'Interferone gamma (INF gamma) e delle interleuchine (IL) 6, 10, 12 e 13.

Dalla lesione cerebrale possono derivare pattern molecolari e antigeni, che attraversando la BBB lesionata possono entrare nella circolazione sistemica ed andare ad attivare i recettori Toll-like (TLR), portando alla produzione di citochine pro-infiammatorie. I TLR-4 sono espressi, in particolare, sulla superficie cellulare dei cardiomiociti e rendono il cuore in tal modo un bersaglio privilegiato (32).

In questo caso clinico, pubblicato nel 1969, venne segnalata la storia di una ragazza di 14 anni, colpita improvvisamente da emorragia subaracnoidea con esito in coma, crisi ipertensiva ed edema polmonare massivo (33). Nonostante le gravi condizioni la ragazza rispose drammaticamente alla terapia medica per l'edema polmonare. Venti quattro ore dopo l'emorragia iniziale la paziente era sveglia e spostava tutte le estremità, parlava in modo coerente riconoscendo la sua famiglia. Cinque ore dopo ebbe una seconda emorragia fatale. Nelle pareti del ventricolo sinistro vennero rilevate cellule miocardiche necrotiche con degenerazione miofibrillare ed infiltrazione di detriti necrotici di cellule mononucleari.

La lesione cardiaca aveva i caratteri di un processo infiammatorio in evoluzione: l'infiltrazione con macrofagi e cellule mononucleari portava a datare la lesione intorno a circa 2 giorni e mezzo prima.

In questo caso la sindrome da risposta infiammatoria sistemica (SIRS) allo stroke emorragico si era espressa con maggior aggressività a livello cardiaco.

Nello studio di Y Yoshimoto et al. (34) la presenza di SIRS è stata rilevata in poco più della metà dei pazienti, colpiti da SAH; questi pazienti con SIRS non solo avevano una maggiore probabilità di complicanze intracraniche come il vasospasmo, ma sviluppavano più frequentemente complicanze sistemiche, in particolare insufficienza cardiaca e respiratoria oltre la coagulopatia intravascolare disseminata.

Conclusioni

Dopo uno stroke ischemico o emorragico può svilupparsi una cardiomiopatia neurogena, che si presenta con alterazioni elettrocardiografiche e/o delle pareti ventricolari all'ecocardiografia e/o alla RM. Nella cardiomiopatia da stress (Tako-Tsubo) la RM rileva la presenza di edema miocardico nelle pareti disfunzionanti all'esame ecocardiografico,

in particolare nei segmenti medio-apicali con distribuzione transmurale a differenza di quanto accade nei modelli tipici di miocardite acuta idiopatica, dove coinvolge il miocardio subepicardico di preferenza delle regioni infero laterali. La cardiomiopatia di Tako-Tsubo condivide i sintomi e la natura transitoria della cardiomiopatia neurogena differenziandosene, tuttavia, per la sua correlazione ad uno stress psicologico in assenza di lesioni cerebrali (35).

In conclusione, il danno miocardico a seguito di un insulto cerebrale è causato dalla tempesta catecolaminergica, che si combina con l'afflusso di citochine, chemochine e cellule infiammatorie nel cuore.

In questo lavoro Ivo A.C. van der Bilt (36) ha studiato il miocardio di 25 pazienti deceduti a seguito di SAH e 18 pazienti controlli deceduti per neoplasia senza coinvolgimento cardiaco.

Nel miocardio dei pazienti deceduti per SAH il numero di neutrofili, di linfociti e di macrofagi era significativamente più alto rispetto ai controlli; la miocitolisi è stata trovata nel 24% dei pazienti con SAH, ma non nei controlli.

La miocardite viene definita dai criteri di Dallas come un'aggregazione di cellule infiammatorie nel miocardio

con aree di miocitolisi e/o necrosi cellulare; la "miocardite borderline" viene, altresì, definita come un'aggregazione di cellule infiammatorie nel miocardio senza miocitolisi.

Il lavoro dimostra che nel cuore dei pazienti, che sono morti a seguito di emorragia subaracnoidea, si ritrovano frequentemente tracce di miocardite.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Moutier F: Hypertension et mort par oedème pulmonaire aigu, chez les blessés cranio-encephaliques. *Press Med* 1918; 26: 108-109.
- 2) Simmons RL, Heisterkamp CA, Collins JA, Bredenburg CE, Martin AM: Acute pulmonary edema in battle casualties. *J Trauma* 1969; 9:760-75
- 3) Ansgar M Brambrink, Wolfgang F. Dick; Neurogenic pulmonary edema. Pathogenesis, clinical picture and therapy. *Anaesthesist* 1997; 46:953-963
- 4) A Baumann, G Audibert, J McDonnell, P M Mertes; Neurogenic Pulmonary Edema. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2007 Apr;51(4):447-55.
- 5) O Hamdy, K Nishiwaki, M Yajima, H O Murakami, H Maekawa, R T Moy, Y Shimada, Y Hotta, N Ishikawa; Presence and Quantification of Neuropeptide Y in Pulmonary Edema Fluids in Rats. *Exp Lung Res.* Apr-May 2000;26(3):137-47

- 6) E. Shohami, M. Novikov, R. Bass, A. Yamin, and R. Gallily; Closed Head Injury Triggers Early Production of TNF α and IL-6 by Brain Tissue. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 1994; 14:615–619.
- 7) Brenner T, Yamin A, Abramsky O, Gallily R; Stimulation of tumor necrosis factor-production by mycoplasmas and inhibition by dexamethasone in cultured astrocytes. *Brain Res* 1993; 608:273-279
- 8) Lieberman AP, Pitha PM, Shin HS, Shin MN; Production of tumor necrosis factor and other cytokines by astrocytes stimulated with lipopolysaccharide or neurotropic virus. *Proc Natl Acad Sci USA* 86:6348-6352
- 9) I. Ott. C J McClain, M Gillespie and B. Young; Cytokines and metabolic dysfunction after severe head injury. *Journal of neurotrauma* 1994; vol 11, n 5: 447-72
- 10) R. O'Leary, J McKinlay; Neurogenic pulmonary oedema. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain* 2011; vol 11, n 3: 87-92
- 11) Mirae Lee, Ju Hyeon, Kyung Been Lee, Gu Hyun Kang, Yong Hwan Park, Woo Jin Jang, Woo Jung Chun, Sang Hyuk Lee, In Chang Lee; Clinical and Echocardiographic Characteristics of Acute Cardiac Dysfunction Associated With Acute Brain Hemorrhage. *Circ J* 2016; **80**: 2026 – 2032
- 12) S.Chatterjee; ECG Changes in Subarachnoid Haemorrhage: A Synopsis. *Neth Heart J* (2011) 19:31–34
- 13) G Di Pasquale, G Pinelli, A Andreoli, G Manini, P Grazi, F Tognetti; Holter Detection of Cardiac Arrhythmias in Intracranial Subarachnoid Hemorrhage. *Am J Cardiol* 1987 Mar 1;59(6):596-600
- 14) Hesham Elsharkawy, Alaa Abd-Elsayed, Sherif El-Hadi, Javier Provencio, John Tetzlaff; Fluctuating Electrocardiographic Changes Predict Poor Outcomes After Acute Subarachnoid Hemorrhage. *Ochsner Journal* 16:225–229, 2016
- 15) Suja Purushothaman, Deepalaxmi Salmani, Kaleramma Gopalakrishna Prarthana, Srinidhi Muddanna Gundappa Bandelkar, Sarah Varghese; Study of ECG changes and its relation to mortality in cases of cerebrovascular accidents. *J Nat Sci Biol Med.* 2014;5:434–6.
- 16) Denise Battaglini, Chiara Robba, Adriana Lopes da Silva, Cynthia dos Santos Samary, Pedro Leme Silva, Felipe Dal Pizzo, Paolo Pelosi and Patricia Rieken Macedo Rocco; Brain–heart interaction after acute ischemic stroke. *Critical Care* (2020) 24:163.
- 17) Hiroto Ishikawa, Naoki Tajiri, J Vasconcellos, Yuji Kaneko, Osamu Mimura, Mari Dezawa and Cesar V Borlongan; Ischemic stroke brain sends indirect cell death signals to the heart. *Stroke.* 2013 November; 44(11).
- 18) Vladimir C. Hachinski, T Karen E. Smith, Malcolm D. Silver, Candace J. Gibson, John Ciriello; Acute Myocardial and Plasma Catecholamine Changes in Experimental Stroke. *Stroke* Vol 17, No 3, 1986

- 19) S.M.Oppenheimer , G. Kedem and W.M. Martin; Left-insular cortex lesions perturb cardiac autonomic tone in humans. *Cl. Auton. Res.* 6, 131-140 (1996)
- 20) Peter Sörös, Vladimir Hachinski; Cardiovascular and neurological causes of sudden death after ischaemic stroke. *Lancet Neurol* 2012; 11: 179–88
- 21) Eduardo E. Benarroch; The Central Autonomic Network: Functional Organization, Dysfunction, and Perspective. *Mayo Clin Proc* 1993; 68:988-1001
- 22) Zhili Chen, Poornima Venkat, Don Seyfried, Michael Chopp, Tao Yan, Jieli Chen Brain–Heart Interaction; Cardiac Complications After Stroke. *Circ Res.* 2017;121:451-468.
- 23) Silvani A, Calandra-Buonaura G, Dampney RAL, Cortelli P. Brain-heart interactions: physiology and clinical implications. *Philos Trans A Math Phys Eng Sci.* 2016;374:(2067)
- 24) V.M. Costa, F. Carvalho, M.L. Bastos, R.A. Carvalho, M. Carvalho and F. Remião; Contribution of Catecholamine Reactive Intermediates and Oxidative Stress to the Pathologic Features of Heart Diseases. *Current Medicinal Chemistry*, 2011, 18, 2272-2314
- 25) Weizhi Zhang, Naohiro Yano, Minzi Deng, Quanfu Mao, Sunil K. Shaw, Yi-Tang Tseng β -Adrenergic Receptor-PI3K Signaling Crosstalk in Mouse Heart: Elucidation of Immediate Downstream Signaling Cascades. *PLoS ONE* 6(10): e26581 (2011)Communal, C.; Singh, K.; Pimentel, D.R.; Colucci, W.S. Norepinephrine stimulates apoptosis in adult rat ventricular myocytes by activation of the β adrenergic pathway. *Circulation*, 1998, 98(13), 1329-1334.
- 26) Klaus Fassbender, Roland Schmidt, Rainald MoBner, Michael Daffertshofer, Michael Hennerici; Pattern of Activation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis in Acute Stroke. *Stroke.* 1994;25:1105-1108.
- 27) Amanda Jayne Barugh,Paul Gray, Susan Deborah Shenkin, Alasdair Maurice Joseph MacLulich, Gillian Elizabeth Mead; Cortisol levels and the severity and outcomes of acute stroke: a systematic review. *J Neurol.* 2014 March ; 261(3): 533–545.
- 28) Xiaoye Mo, Ting Li, Guang Ji, Wei Lu, Zhiping Hu; Peripheral polymorphonuclear leukocyte activation as a systemic inflammatory response in ischemic stroke. *Neurol Sci* (2013) 34:1509–1516.
- 29) Franzen R, Bouhy D, Schoenen J (2004) Nervous system injury: focus on the inflammatory cytokine granulocyte-macrophage colony stimulating factor. *Neurosci Lett* 361(1–3):76–78.

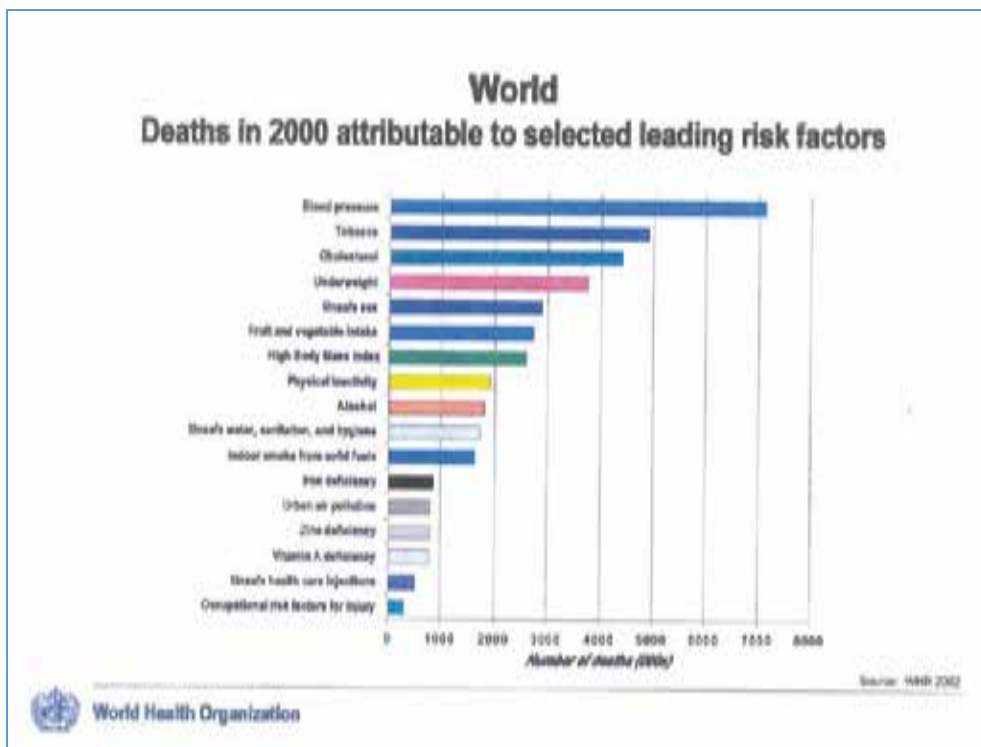
- 30) Farhaan S Vahidy, Kaushik N Parsha, Mohammad H Rahbar, MinJae Lee, Thanh-Tung Bui, Claude Nguyen, Andrew D Barreto, Arvind B Bambhroliya, Preeti Sahota, Bing Yang, Jaroslaw Aronowski and Sean I Savitz Acute splenic responses in patients with ischemic stroke and intracerebral haemorrhage. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 2016, Vol. 36(6) 1012–1021.
- 31) Mann DL. Innate immunity and the failing heart: the cytokine hypothesis revisited. *Circ Res.* 2015;116:1254–1268. Jerry H. Greenhoot, T And Dennis D. Reichenbach; *Cardiac Injury and Subarachnoid Hemorrhage A Clinical, Pathological, and Physiological Correlation.* Y. Neurosurg. / Volume 30 / May, 1969.
- 32) Yuhei Yoshimoto, MD; Yoshihiro Tanaka, Katsumi Hoya; Acute Systemic Inflammatory Response Syndrome in Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke.* 2001;32:1989-1993.
- 33) Ingo Eitel, Florian von Knobelsdorff-Brenkenhoff, Peter Bernhardt, Iacopo Carbone, Kai Muellerleile, Annachiara Aldrovandi, Marco Francone, Steffen Desch, Matthias Gutberlet, Oliver Strohm, Gerhard Schuler, Jeanette Schulz-Menger, Holger Thiele, Matthias G. Friedrich; Clinical Characteristics and Cardiovascular Magnetic Resonance Findings in Stress (Takotsubo) Cardiomyopathy. *JAMA.* 2011;306(3):277-286
- 34) Ivo A.C. van der Bilt, Jean-Paul Vendeville, Tim P. van de Hoef, Mark P.V. Begieneman, Wim K. Lagrand, Johan M. Kros, Arthur A.M. Wilde, Gabriel J.E. Rinkel, Hans W.M. Niessen; Myocarditis in patients with subarachnoid hemorrhage: A histopathologic study. *Journal of Critical Care* 32 (2016) 196–200

IPERTENSIONE ARTERIOSA TRA LINEE GUIDA E PRATICA CLINICA

Pasquale Predotti

Centro Ipertensione - Dipartimento Cuore - A.O.Universitaria - Salerno

Le malattie cardiovascolari sono la prima causa di morbilità e mortalità nei paesi industrializzati. L'ipertensione arteriosa (IA) è il principale fattore di rischio "identificabile" per le malattie cardiovascolari ed è la prima causa di morte al mondo (dati OMS confermati anche da recenti statistiche – fig 1).



La correlazione (statisticamente lineare) tra pressione arteriosa (PA) ed eventi cardiovascolari è stata confermata inconfutabilmente da numerosissimi trial clinici; così come gli studi di intervento hanno confermato l'ipotesi che la riduzione dei valori della PA determina la riduzione degli eventi cardiovascolari [1].

Nei paesi occidentali (Europa e America settentrionale) solo il 40% dei pazienti ipertesi ha valori pressori minori di 140/90mmHg (target ottimale per la maggior parte dei pazienti come già dimostrato dallo studio osservazionale di Framingham).

Pertanto nella nostra pratica clinica quotidiana siamo ancora ben lontani dal ridurre in maniera significativa il ruolo impattante che questo fattore di rischio ha sulla salute della popolazione.

Le linee-guida della Società Europea dell’Ipertensione Arteriosa (ESH) [2] ormai da anni cercano di guidarci in questa sfida così difficile. Vogliamo però ancora una volta sottolineare come le LG forniscono un aiuto per la pratica clinica (diagnostica strumentale e trattamento farmacologico e non) e non rappresentano regole rigide; la capacità e l’esperienza clinica del medico dovranno sempre indirizzare alle migliori scelte terapeutiche nel singolo paziente.

LE LINEE-GUIDA ESH/ESC 2018

La classificazione dell’ipertensione (tab. 1) viene ancora proposta relativamente ai valori clinici (anche se le misurazioni domiciliari e quelle monitorate delle 24h rivestono un ruolo paritario e di confronto).

Category	Systolic (mmHg)		Diastolic (mmHg)
Optimal	<120	and	<80
Normal	120–129	and/or	80–84
High normal	130–139	and/or	85–89
Grade 1 hypertension	140–159	and/or	90–99
Grade 2 hypertension	160–179	and/or	100–109
Grade 3 hypertension	>180	and/or	>110
Isolated systolic hypertension ^b	>140	and	<90

Tab. 1: classificazione dell’ipertensione relativamente ai valori pressori clinici (ambulatoriali)

Nelle ultime linee-guida tra le tante novità ci sembra importante segnalare:

- E' stato introdotto il calcolo del grado del rischio cardio-vascolare per identificare pazienti a rischio molto alto ovvero i pazienti ipertesi ed affetti da cardiopatia ischemica, pregresso ictus, diabete, scompenso cardiaco (tab. 2).
- I valori di PA normale alta vanno trattati se trattasi di pz. ad elevato rischio cardio-vascolare in particolare se affetti da cardiopatia ischemica.
- Sono significativamente cambiati i valori target da raggiungere nel trattamento del paziente iperteso. Infatti, in particolare dopo la pubblicazione dello studio SPRINT [3], i target terapeutici da raggiungere sono stati motivi di dibattiti, controversie tanto che le linee guida dell'AHA [4] hanno indicato valori ancora più bassi di quelli poi proposti delle linee guida ESH/ESC [2]. In particolare il limite di 140/90 mmHg (inteso come PA clinica precedentemente proposto come target pressorio per la riduzione degli eventi cardio-vascolari maggiori in tutti i pazienti (con danno renale, con pregresso ictus, diabetici etc.) veniva portato a 120/80 nelle linee guida dell'AHA, a 130/80 per le linee guida dell'ESH/ESC specie per i pazienti ad alto rischio cardio-vascolare (tab. 3) La terapia farmacologica "deve" essere presa in considerazione se i valori pressori sistolici sono compresi tra 140-159 mmHg (grado 1) anche nel paziente con età > 65 aa. e, se il trattamento è ben tollerato, anche in quelli con età > 80 aa. (tab. 3).
- Si raccomanda di mantenere i valori della PA sistolica tra 130-120 mmHg (tranne che nei pazienti affetti da I.R.C.) e quelli della PA diastolica sempre minore di 80 mmHg ma > di 70mmHg (tab. 3).
- L'inizio del trattamento farmacologico è consigliato con una associazione precostituita ovvero single pill combination (SPC).

PERCHÈ NELLA PRATICA CLINICA È TANTO DIFFICILE NORMALIZZARE I VALORI DELLA PRESSIONE ARTERIOSA?

Dall'analisi degli studi clinici controllati risulta che solo nel 50% degli studi si raggiunge il valore target della PA sistolica di 140mmHg; percentuali maggiori si ottengono per la PA diastolica. E considerando quanta attenzione viene messa nei controlli dei pazienti inseriti nei vari trial (visite regolari, metodiche di misurazione corrette, medici particolarmente esperti nel trattamento dell'ipertensione) è facile capire come nella pratica clinica di ogni giorno si ottengono risultati peggiori non potendo dedicare al singolo paziente tanta attenzione e soprattutto tanto tempo.

Very high risk	<p>People with any of the following:</p> <p>Documented CVD, either clinical or unequivocal on imaging</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ Clinical CVD includes acute myocardial infarction, acute coronary syndrome, coronary or other arterial revascularisation, stroke, TIA, aortic aneurysm and PAD ◆ Unequivocal documented CVD on imaging includes significant plaque (i.e. ≥50% stenosis) on angiography or ultrasound; it does not include increase in carotid intima-media thickness ◆ Diabetes mellitus with target organ damage, eg proteinuria or retinopathy with major risk factors such as grade 3 hypertension or hyperlipidaemia ◆ Severe CKD (eGFR <30 mL/min/1.73 m²) ◆ A calculated 10 year SCORE of >10%
High risk	<p>People with any of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ Marked elevation of a single risk factor, particularly cholesterol, ≥6 mmol/L (>200 mg/dL), eg familial hypercholesterolaemia or grade 3 hypertension (BP ≥160/100 mmHg) ◆ Most other people with diabetes mellitus (except some young people with type 1 diabetes mellitus and with few major risk factors who may be at moderate-risk) <p>Hypertensive LVH</p> <p>Moderate CKD (eGFR 30-59 mL/min/1.73 m²)</p> <p>A calculated 10 year SCORE of 5-10%</p>
Moderate risk	<p>People with:</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ A calculated 10 year SCORE of ≥1 to <5% ◆ Grade 2 hypertension ◆ Many middle-aged people belong to this category
Low risk	<p>People with:</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ A calculated 10 year SCORE of <1%

BP = blood pressure; CKD = chronic kidney disease; CVD = cardiovascular disease; eGFR = estimated glomerular filtration rate; LVH = left ventricular hypertrophy; TIA = transient ischaemic attack; PAD = peripheral artery disease; SCORE = Systemic Coronary Risk Evaluation.

Tab. 2: calcolo del grado del rischio cardiovascolare.

Age group	Office SBP treatment target ranges (mmHg)					Office DBP treatment target range (mmHg)
	Hypertension	+ Diabetes	- CKD	+ CAD	+ Stroke/TIA	
18-65 years	Target to 130 or lower if tolerated ^d Not <120	Target to 130 or lower if tolerated ^d Not <120	Target to <140 to 130 if tolerated ^d	Target to 130 or lower if tolerated ^d Not <120	Target to 130 or lower if tolerated ^d Not <120	70-79
65-79 years ^c	Target to 130-139 if tolerated	Target to 130-139 if tolerated	Target to 130-139 if tolerated	Target to 130-139 if tolerated	Target to 130-139 if tolerated	70-79
>80 years ^b	Target to 130-139 if tolerated	Target to 130-139 if tolerated	Target to 130-139 if tolerated	Target to 130-139 if tolerated	Target to 130-139 if tolerated	70-79
Office DBP treatment target range (mmHg)	70-79	70-79	70-79	70-79	70-79	

CAD = coronary artery disease; CKD = chronic kidney disease (includes diabetic and non-diabetic CKD); DBP = diastolic blood pressure; SBP = systolic blood pressure; TIA = transient ischaemic attack.
^aRefers to patients with hypertension and diabetes mellitus. Blood pressure targets must usually be achieved after 3 months.
^bTarget exceptions and deadweight targets may need to be specified in older patients who are frail and dependent.
^cTarget exceptions and deadweight targets may need to be specified in older patients who are frail and dependent.

Tab. 3: valori pressori target nelle varie co-morbilità

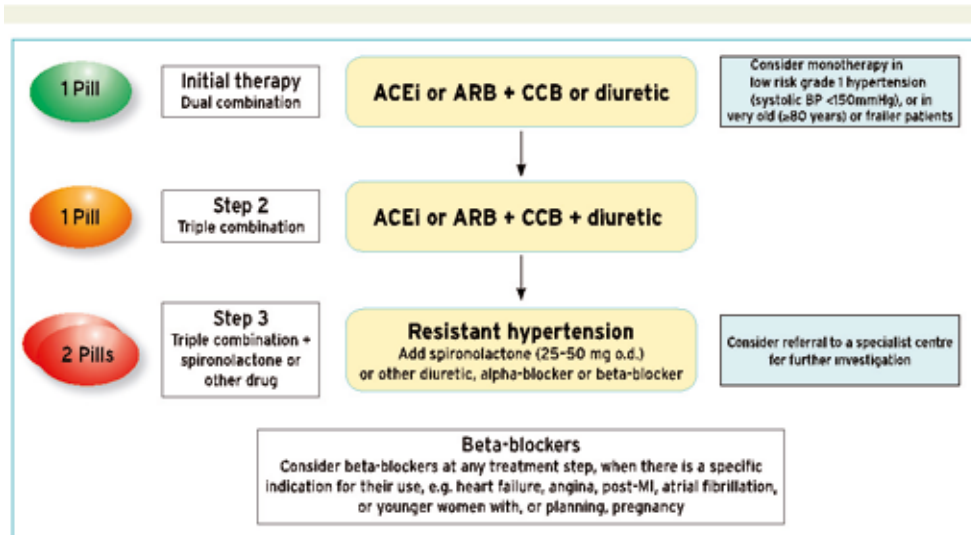
Nella nostra pratica clinica la prima difficoltà che si incontra visitando un paziente iperteso è la scelta del farmaco da prescrivere:

- quale farmaco? (oggi la scelta dovrebbe cadere nella maggior parte dei casi su una associazione di due farmaci inizialmente a basso dosaggio)
- la valutazione della compliance e dell'ambiente psico-sociale-lavorativo del paziente, il suo profilo metabolico, le patologie associate, in definitiva il rischio cardiovascolare devono indirizzare ad una scelta quanto più appropriata possibile.

Ai follow-up successivi se non si ottiene un adeguato controllo della PA analizzare quali motivi impediscono il controllo dei valori pressori:

- Ipertensione secondaria non diagnosticata
- Scarsa aderenza alla terapia
- Dosaggio dei farmaci non adeguato o intervalli di somministrazione non corretti
- Utilizzo da parte del paziente di sostanze ipertensivanti (liquirizia, simpaticomimetici, trattamenti ormonali, ciclosporina, droghe)

Nella scelta del farmaco le indicazioni delle LG 2018 ESH/ESC ci sembrano quelle più appropriate (tab. 4)



Tab. 4: la scelta del farmaco

E' ovvio che senza una attenta valutazione clinica non si possono applicare queste indicazioni sic et simpliciter al singolo paziente iperteso. Soprattutto le co-morbilità devono guidare in maniera "ragionata" la decisione circa la preferenza del o dei farmaci più adatti per quel paziente. Per tale motivo abbiamo scelto tra le tante co-morbilità alcune che più frequentemente si riscontrano nella pratica clinica e che richiedono scelte molto attente.

Ipertensione ed Insufficienza Renale Cronica (IRC).

L'IA è il più importante fattore di rischio per lo sviluppo ma soprattutto per il peggioramento della malattia renale indipendentemente dalla patogenesi. Tutti i pazienti affetti da IRC (dal II stadio in poi) dovrebbero ricevere le indicazioni per le modifiche dello stile di vita (in particolare dieta povera di sali e negli stadi più avanzati della malattia dieta ipoproteica) e per l'inizio del trattamento farmacologico quando i valori della PA sono > 140/90 mmHg.

E' assolutamente controindicata l'associazione ACE-I/Sartani; se la eGFR è < 30ml/min vanno sospesi i diuretici tiazidici (HCTZ, Clortalidone) e sostituiti con i diuretici dell'ansa (Furosemide).

Nelle fasi avanzate della malattia il rischio di ipoperfusione renale legato alla terapia ipotensivante potrebbe essere ulteriormente peggiorato dall'uso

degli inibitori del sistema Renina-Angiotensina-Aldosterone (RAAS) che i nefrologi sconsigliano.

Infine sottolineiamo come ormai c'è accordo della comunità internazionale che i valori pressori non devono essere inferiori a 130mmHg per la sistolica e 70mmHg per la diastolica.

Ipertensione e Gravidanza

L'IA in gravidanza è presente nel 5-10% e rimane la causa maggiore di morbilità e mortalità materna, fetale, perinatale.

Le LG ESH/ESC raccomandano l'inizio del trattamento:

- in tutte le gravide con PA > 150/95mmHg
- nelle gravide con ipertensione gestazionale (con o senza proteinuria) e con IA già associata a danno d'organo se PA > 140/90mmHg
- il target del trattamento sarà PA < 140/90mmHg

L'alfa-metil-dopa rimane il farmaco di prima ed assoluta scelta; Labetalolo, Ca⁺⁺-antagonisti diidropiridinici possono essere usati. Si segnalano l'assoluta controindicazione all'uso di farmaci inibitori del RAAS (effetti sul feto e nel neonato) e l'uso dell'Atenololo (possibile insorgenza di bradicardia fetale).

Ipertensione e Cardiopatia Ischemica

Vi è una forte evidenza epidemiologica della relazione tra ipertensione e cardiopatia ischemica. Il notissimo studio INTERHEART [6] aveva dimostrato che nei pazienti ischemici l'ipertensione incideva nella misura del 25%; ma identici risultati sono riportati da altri notissimi studi epidemiologici.

Come è altrettanto vero che per ogni 10mmHg di riduzione dei valori pressori esiste una riduzione del 17% degli eventi ischemici.

Beta bloccanti e inibitori del RAAS sono i farmaci di prima scelta nella cardiopatia ischemica cronica, specie se esiste una riduzione della funzione sistolica del ventricolo sinistro (in questi pazienti attenzione alla scelta del beta-bloccante – Atenololo e Metoprololo non indicati). Nel caso però di angina (sia stabile che instabile) la scelta deve ricadere sul Ca⁺⁺-antagonista (in associazione al beta-bloccante solo i diidropiridinici).

Relativamente ai valori pressori si raccomanda di raggiungere valori inferiori a 130/80mmHg, ma comunque mai inferiori a 120/70mmHg.

In conclusione di questa nostra disamina sulla pratica clinica del trattamento dell'IA ci è sembrato opportuno descrivere quale trattamento consigliare ai

pazienti ipertesi di razza negra che ormai sempre più spesso ritroviamo negli ambulatori dei Medici di famiglia e nei centri dell'ipertensione.

Pazienti di razza negra.

Questa popolazione di origine non indo-europea è sempre più presente nelle nostre città.

E' noto dagli studi effettuati nei pazienti Afro-Americani presenti negli USA già da oltre due secoli che nelle popolazioni di origine negroide (da noi soprattutto i sub-Sahariani) rispetto a quella di origine caucasica l'ipertensione ha maggiore prevalenza, incidenza e complicità per la presenza di diversi fattori genetici, ambientali, ereditari [4]. In questi pazienti l'approccio terapeutico deve iniziare dalle modifiche dello stile di vita, in particolare la restrizione di sale è particolarmente importante (trattasi di soggetti quasi sempre sodio-sensibili). Nella scelta della terapia farmacologica si deve considerare che trattasi di soggetti con una maggiore prevalenza di una condizione a "bassa renina" e questo sconsiglia l'uso dei farmaci inibitori del RAAS che per quanto detto hanno una ridotta risposta ipotensivante. Per tale motivo la scelta deve cadere principalmente sui Calcio-antagonisti (preferibilmente i diidropiridinici) e i diuretici perché trattasi di soggetti con una condizione di "alto volume" circolante [6].

BIBLIOGRAFIA

1. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Lancet. 2003; 362:1527-1535.
2. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH) Bryan Williams (ESC Chairperson), Giuseppe Mancia (ESH Chairperson) et al European Heart Journal (2018) 00, 1–98 doi:10.1093/eurheartj/ehy339
3. SPRINT Research Group, Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. N Engl J Med 2015; 373:2103–2116.
4. 2017ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults Paul K. Whelton, MB, MD, MSc, FAHA, Robert M. Carey, MD, FAHA, et al Journal of the American College of Cardiology November 10.1016/j.jacc.2017.11.0062017DOI

5. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study Prof Salim Yusuf, DPhil; Steven Hawken, MSc; Stephanie Ôunpuu, PhD; Tony Dans, MD; Alvaro Avezum, MD; Fernando Lanas, MD; et al. *Lancet*. 2004; Sep 11-17; 364(9438): 937-52
6. Whelton PK, Einhorn PT, et al Research needs to improve hypertension treatment and control in African Americans. *Hypertension* 2016; 68:1066–1072.

LA EMBOLIA POLMONARE TRA LINEE GUIDA E PRATICA CLINICA

Iolanda Enea

*U.O.C. Medicina e Chirurgia d'Urgenza,
A.O.R.N. S. Anna e S. Sebastiano, Caserta*

E' già trascorso un anno dalla emissione delle linee guida ESC/ERS 2019 sulla diagnosi e terapia della Embolia Polmonare (1,2) è tempo, quindi, di bilanci relativamente alle novità da esse introdotte, alla loro implementazione nella pratica clinica, alla riflessione su quanto rimane non ancora definito e sarà, sicuramente, oggetto di studio e di nuove certezze nelle prossime LG.

Nei pochi minuti della mia comunicazione cercherò di affrontare certezze, dubbi, innovazioni e prospettive legate al management di questa sindrome cardiovascolare che rimane la terza causa di morte cardiovascolare nel mondo occidentale (3) ed una delle più grandi sfide per il cardiologo clinico data la mancanza di specificità dei sintomi e la difficoltà nella diagnosi.

Una delle prime difficoltà è proprio la “mancanza di consapevolezza” della patologia, dei fattori di rischio, dei sintomi da parte della cittadinanza dato, questo, emerso da una survey statunitense rivolta all'opinione pubblica (4) in cui si è dimostrato che mentre tutti sanno che il dolore toracico può essere l'esordio dell'infarto, pochi sanno che dispnea e dolore toracico possono preludere anche ad una embolia polmonare e, soprattutto, non tutti mettono in relazione condizioni quali l'allettamento, un intervento chirurgico, il cancro, la gravidanza, il parto cesareo con la possibilità di una embolia polmonare. Alla mancanza di consapevolezza dei cittadini si aggiunge la difficoltà da parte dei medici di medicina generale in particolare di riconoscere i sintomi e di avviare correttamente l'iter diagnostico terapeutico soprattutto in presenza di comorbilità quali COPD, cardiopatia ischemica etc. Essenziale è, quindi, incrementare la “clinical gestalt” dimostratasi di affidabilità sovrapponibile agli score di probabilità clinica pre-test (5) nell'iniziare il percorso diagnostico.

Le LG hanno introdotto 3 step per giungere alla diagnosi di EP nel paziente emodinamicamente stabile. Il primo step è il sospetto di EP, considerando la probabilità clinica con clinical gestalt o score quali lo score di WELLS o il GENEVA score. Mentre la probabilità clinica alta consente di inviare il paziente direttamente alla diagnostica per immagini, la probabilità clinica bassa o intermedia va integrata con il dosaggio di D dimero, test sensibile ma poco specifico, la cui negatività consente di escludere la diagnosi di EP. Viene, inoltre, indicata la possibilità di usare il modello PERC per escludere

dal work up diagnostico i pazienti che presentatisi in PS diano risposte negative a tutte le 8 domande previste dal PERC.

Primo dubbio: quale la soglia del valore di D dimero da considerare per escludere la EP? Le LG lasciano libero il clinico di scegliere tra il valore del D dimero assoluto, aggiustato per età al di sopra dei 50 anni (età x10 mg/l) (6) o il valore del protocollo YEARS (7) che considera lo score di Wells modificato con valori soglia di D dimero “adattati” alla probabilità clinica. Ad oggi possiamo dire che il valore da preferirsi sia quello aggiustato per età, validato (8,9).

In generale, con la integrazione di probabilità clinica pre test e di D dimero, si esclude la ipotesi di EP in circa il 30%-40% dei casi senza la esecuzione di test diagnostici per immagini. Il gold standard nella diagnosi rimane l’angio TAC torace con mdc.

Nella condizione di sospetta embolia polmonare con instabilità emodinamica, viene meno la integrazione di probabilità clinica con dosaggio del D dimero e le linee guida attuali forniscono una definizione dettagliata delle condizioni di instabilità all’esordio: 1) arresto cardiaco; 2) shock ostruttivo; 3) ipotensione persistente.

In questi casi si può ricorrere nell’immediato all’ecocardiogramma al letto dell’ammalato che da solo può confermare la ipotesi diagnostica, e fare diagnosi differenziale con altre condizioni cliniche. Lo step successivo alla diagnosi è la scelta della terapia. Mentre nel paziente ad elevato rischio di mortalità è imperativo riprendere nel più breve tempo con terapia trombolitica (rTPA 100 mg in 2 ore) o, ove ciò non fosse possibile, con trombectomia o embolectomia, nel paziente emodinamicamente stabile è necessario procedere con una stratificazione prognostica.

Già le linee guida 2014 (10) avevano introdotto un modello di stratificazione prognostica basato sulla valutazione dei sintomi di presentazione, della clinica attraverso il PESI score integrando con la valutazione della funzione del ventricolo destro e della troponina, le linee guida attuali ripropongono un modello di stratificazione integrato tra lo score clinico PESI, ponendo poi in primo piano la valutazione del ventricolo destro all’ecocardiografia (rapporto VNDX/VN SX, TAPSE<16 mm) o all’angio TAC (rapporto vndx/vnsx>1), rispetto alla valutazione della troponina. Tuttavia **quali i livelli di cut off di tali predittori di rischio, quale la standardizzazione della valutazione del ventricolo destro? Ad oggi non vi sono risposte univoche.**

Alla luce del fatto che tale modello di stratificazione prognostica discrimina molto bene l’alto rischio rispetto al basso rischio ma meno bene il rischio intermedio saranno da sviluppare modelli di combinazione tra variabili cliniche, biochimiche magari a 4 variabili che considerino PA, FC, valutazione del ventricolo destro e troponina nell’ottica di stratificare

meglio il rischio intermedio e individuare con affidabilità quel sottogruppo di pazienti a rischio intermedio alto di mortalità che potrebbero giovare di una terapia più aggressiva. A tal proposito sono stati eseguiti e sono in corso studi sia sull'utilizzo di tecniche di trombectomia percutanea, sia di trombolitici a dosaggio ridotto (11,12). Da un punto di vista terapeutico, escludendo l'alto rischio, tutti i pazienti andranno trattati con terapia anticoagulante e a tal proposito le linee guida sono chiare: sono da preferirsi i DOAC tranne che nella insufficienza renale severa ($Cr\ Cl \leq 15\text{ml/m}$), nella sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi, la gravidanza.

In merito al quesito se sia possibile o no trattare un paziente con EP al proprio domicilio già le linee guida forniscono una apertura in tal senso indicando che i pazienti con sPESI zero o PESI I o II, con criteri HESTIA zero potevano essere presi in considerazione per una terapia al domicilio dopo una valutazione del ventricolo destro, se si ha un punteggio di 1 ai criteri HESTIA il paziente non potrà essere dimesso ma tenuto in osservazione per almeno 24/48 ore (13).

In merito alla affidabilità dei due score sPESI ed HESTIA per la dimissibilità dei pazienti con EP, il recente studio HOME PE presentato in occasione dell'ultimo congresso ESC 2020 ha dimostrato la non inferiorità dell'HESTIA rispetto a SPESI, prospettando tra l'altro la possibilità dell'utilizzo dei criteri HESTIA on top of PESI in modo che si identificasse la popolazione di pazienti senza fattori di rischio clinici, adeguata compliance familiare tali da essere dimessi, diremmo noi dopo la valutazione della funzione del ventricolo destro, portando la dimissibilità dal 18% dei pazienti dell'HOT PE al 38% dei pazienti dell'HOME PE (14).

Quanto tempo deve durare la terapia anticoagulante? Tutti i pazienti con EP devono ricevere almeno 3 mesi di terapia anticoagulante; per la decisione sul prosieguo della terapia dobbiamo basarci sul rischio di ricorrenza e sulla valutazione del profilo di rischio emorragico di ogni singolo paziente tenuto conto a questo proposito che ad oggi non esiste "lo score di rischio emorragico" validato per il tromboembolismo venoso. Possiamo dire, quindi, che tranne i pazienti con EP secondaria a fattori di rischio transitori reversibili, gli altri siano candidati a una terapia a tempo indefinito tenuto conto della sicurezza dei DOAC a basso dosaggio a tempo indefinito (15,16).

Quale il miglior work up per il follow up? Ad oggi non esiste una standardizzazione del follow up che sia validata per individuare il profilo di rischio maggiore di sviluppare CTEPH e valutare la eventuale etiologia della EP. Il follow up comincia già nella fase intra-ospedaliera stratificando i pazienti con un ecocardiogramma alla dimissione che indichi quelli con disfunzione del ventricolo destro; al controllo a tre/sei mesi dall'evento embolico i pazienti con disfunzione del ventricolo destro persistente vanno

avviati ad una valutazione scintigrafica ed eventualmente al cateterismo destro. Inoltre, i pazienti asintomatici alla dimissione senza disfunzione del ventricolo destro ma con FR di ricorrenza vanno informati che al comparire di sintomatologia dispnoica o limitazione funzionali vanno rivalutati.

Le LG ci hanno fornito un valido algoritmo diagnostico per la donna in gravidanza (17) in cui la CUS ha un ruolo essenziale. Tuttavia in questo setting di pazienti molteplici rimangono quesiti non risolti in merito al dosaggio ottimale delle EBPM, alla modalità e timing del parto, alla profilassi secondaria. Rispetto al momento di pubblicazione delle linee guida, l'attualità si è arricchita di nuove evidenze sull'uso dei DOAC nella popolazione di pazienti con cancro e TEV (18).

Questi alcuni degli ambiti e degli interrogativi alla ricerca di risposte definitive che ci vedranno impegnati nella ricerca clinica dei prossimi anni.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Kostantinides SV, Meyer G, Becattini C et al. 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with European Respiratory Society (ERS). *European Heart Journal* 2019 pp 1-61.
- 2) Enea I, Bongarzone A, Vedovati MC et al., Linee guida 2019 per la diagnosi e la gestione dell'embolia polmonare: quali sono le novità? *G. Ital Cardiol* 2020, 21(3) 175-178
- 3) Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ et al Heart Disease and stroke statistics-2020 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2020 Mar 3; 141 (9):e139-e596.
- 4) Wendelboe AM, McCumber M, Hylek EM et al Global public awareness of venous thromboembolism *J Thromb Haemost* 2015; 13 (8): 1365-71.
- 5) Lucassen W, Geersing GJ, Erkens P et al. Clinical decision rules for excluding Pulmonary Embolism: a meta-analysis. *Annals of Internal Medicine* 2011; 155 (7): 448-460.
- 6) Righini M, Van Es J, Den Exter PL, et al. Age-adjusted Ddimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study. *JAMA* 2014;311:1117-1124.
- 7) van der Hulle T, Cheung WY, Kooij S, et al., Years Study Group. Simplified diagnostic management of suspected pulmonary embolism (the YEARS study): a prospective, multicentre, cohort study. *Lancet* 2017;390:289-297.
- 8) Kearon C, de Wit K, Parpia S, Schulman S, Afilalo M, Hirsch A et al. Diagnosis of pulmonary embolism with D dimer adjusted to clinical probability. *NEngl J Med* 2019; 381: 2125-34.

- 9) Andro M, Righini M, Le Gal G Adapting the D dimer cut off for thrombosis detection in elderly outpatients. *Expert Rev cardiovasc Ther* 2013; 11: 751-9.
- 10) S. V. Kostantinides, A. Torbicki, G. Agnelli et al. 2014 guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *European Heart Journal* 2014 (35) 3033-3080.
- 11) Kaymaz C, Akbal OY, Tanboga IH, Hakgor A, Yilmaz F, Ozturk S, Poci N, Turkday S, Ozdemir N, Konstantinides S. Ultrasound-Assisted Catheter-Directed Thrombolysis in High-Risk and Intermediate-High-Risk Pulmonary Embolism: A Meta-Analysis. *Curr Vasc Pharmacol*. 2018 Jan 26;16(2):179-189.
- 12) Sharifi M, Systemic full dose, half dose, and catheter directed thrombolysis for pulmonary embolism when to use and how to choose? *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2016; 18 (5) 31 doi: 10.1007/s11936-016-0456-8
- 13) Barco S, Schmidtman I, Ageno W et al Early discharge and home treatment of patients with low risk pulmonary embolism with the oral factor Xa inhibitor rivaroxaban: an international multicentre single-arm clinical trial. *European Heart Journal* 2020; 41, 509-518
- 14) Sanchez O, Humbert M, Outpatient management of patients with low-risk pulmonary embolism: another piece of evidence *European Heart Journal* 2020; (41) 4: 519-21.
- 15) Weitz JI et al. ; EINSTEIN CHOICE Investigators. Rivaroxaban or aspirin for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2017;376:1211-1222.
- 16) Agnelli G et al.; AMPLIFY-EXT Investigators. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;368:699-708.
- 17) Righini M, Robert-Ebadi H, Elias A, et al; CT-PE-Pregnancy Group. Diagnosis of pulmonary embolism during pregnancy: a multicenter prospective management outcome study. *Ann Intern Med* 2018;169:766-773.
- 18) Agnelli G, Becattini C, Meyer G et al Apixaban for the treatment of venous thromboembolism associated with cancer. *N Engl J Med* 2020; 382: 1599-1607.

LA MALATTIA DI ANDERSON-FABRY.

**Giuseppe Iuliano, MD, Ilaria Radano, MD, Donatella Ferraioli, MD,
Francesco Maiellaro, MD, Costantina Prota, MD,
Rodolfo Citro, MD, PhD**

U.O.C. Cardiologia

A.O.U. "San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona" Salerno.

La malattia di Anderson-Fabry (MAF) è una rara malattia genetica, caratterizzata dal deficit dell'enzima lisosomiale α galattosidasi A (α gal A); tale deficit conduce ad un progressivo accumulo di glicosfingolipidi (in particolare globotriaosilceramide o GB3 e globotriaosilfingosina o lyso-GB3) all'interno delle cellule di vari tessuti. Gli organi maggiormente coinvolti sono il rene, il cuore, la cute, i distretti vascolari, il sistema nervoso autonomo e centrale, l'occhio e l'apparato audio-vestibolare. La malattia è trasmessa come carattere recessivo legato al cromosoma X e prevede la presenza di maschi emizigoti affetti e femmine eterozigoti portatrici, sebbene studi recenti evidenzino una prevalenza di manifestazioni cliniche in aumento anche in queste ultime. La prevalenza della MAF non è ancora ben definita. Nei Paesi occidentali varia da 1:40000 a 1:117000. Tuttavia, la reale incidenza di MAF è probabilmente ancora sottostimata, sia per la varietà del quadro clinico, caratterizzato da sintomi alla presentazione non sempre specifici, sia perché negli ultimi tempi l'impiego più frequente e capillare di tecniche di screening ha portato ad un incremento nella diagnosi di nuovi casi, mentre gli ultimi studi di prevalenza risalgono a circa 10 anni fa. Da sottolineare, inoltre, la riduzione dell'aspettativa di vita che, in assenza di terapia enzimatica sostitutiva, è superiore ai 20 anni nei maschi e di circa 15 anni nelle femmine.

Il gene dell' α galattosidasi A è localizzato sul braccio lungo del cromosoma X (locus Xq22.1). Essendo legata al cromosoma X, la MAF viene trasmessa dalla madre che, ad ogni concepimento, ha una probabilità del 50% di trasmettere il gene difettoso ai propri figli, siano essi di sesso maschile o femminile. I padri con la MAF non trasmettono il gene difettoso ai propri figli maschi, ma solo alle figlie femmine.

Ad oggi, sono state identificate più di 1000 mutazioni, la maggior parte appartenente a singole famiglie. Alcune mutazioni *missense* determinano delle alterazioni a carico dell'enzima che non causano un'assenza totale dell'attività enzimatica, ma una ridotta attività residua, che può oscillare tra il 5 e il 10% dei valori normali. I portatori di queste mutazioni presentano manifestazioni cliniche meno gravi e in alcuni casi confinate a pochi o addirittura a un solo organo (variante cardiaca, variante renale etc.). È importante tenere presente che anche un solo organo può risultare affetto

dalla malattia, perché ciò aumenta le difficoltà in fase di diagnosi differenziale, soprattutto in età adulta.

I tentativi di stabilire correlazioni tra sede della mutazione e gravità del quadro clinico sono si sono rivelati utili. Neppure il tipo di aminoacido che muta sembra correlare con il fenotipo clinico. Spesso una stessa mutazione genetica riscontrata in famiglie non correlate ha diversa espressione fenotipica, a indicare che possono intervenire anche altre alterazioni genotipiche o geni modificatori, attualmente non noti, nel determinismo della malattia.

Le donne portatrici di mutazioni causali per MAF presentano un ampio spettro di quadri clinici che vanno dalla assoluta assenza di segni e sintomi a manifestazioni sistemiche gravi. Questa variabilità dipende dall'inattivazione eterogenea del cromosoma X (fenomeno di lyonizzazione), per cui il cromosoma portatore del gene patologico è preferenzialmente attivato o disattivato nei diversi tessuti. Tale inattivazione sbilanciata del cromosoma X è osservabile anche nello stesso organo, determinando aree di tessuto più affette alternate ad aree sane. Nelle biopsie endomiocardiche di donne eterozigoti con ipertrofia ventricolare sinistra (IVS), infatti, la malattia presenta una "*patchy distribution*". Questo presupposto genetico spiega perché dal dosaggio dell'attività enzimatica nel plasma o nei linfociti periferici non è possibile fare diagnosi dello stato di portatrice, né estrapolare il grado di attività enzimatica nei diversi organi: un'attività normale nei linfociti non esclude che a livello renale o cardiaco sia inattivato prevalentemente il cromosoma X con il gene sano. Le manifestazioni cliniche della MAF possono essere molto variegata sia per tempo e per modalità di comparsa, che per gravità; questa variabilità è spiegabile con l'attività residua differente dell'enzima (varianti cliniche).

I maschi affetti dalla forma classica mostrano in genere 3 fasi cliniche:

- la prima, durante l'infanzia e l'adolescenza, caratterizzata da mialgie, artralgie, acroparestesie, crisi febbrili, comparsa di angiocheratomi cutanei e opacità corneali;
- la seconda con interessamento renale (proteinuria, lipiduria, cristalli a "Croci di Malta" del sedimento urinario all'osservazione a luce polarizzata, aumentata VFG);
- la terza fase caratterizzata da peggioramento del danno renale e coinvolgimento del sistema nervoso e cardiovascolare.

La morte avviene in genere per complicanze cardiache e cerebrali in soggetti sottoposti a trapianto di rene. A causa dell'ampia eterogeneità clinica di questa malattia, tuttavia, i sintomi sono spesso misconosciuti fino all'età adulta, quando ormai si è instaurato danno d'organo irreversibile o reversibile solo parzialmente. In media, al

paziente non è fatta diagnosi di MAF prima dei 29 anni, cioè quando la malattia è in uno stadio ormai avanzato. Considerando le nuove terapie specifiche, oggi oggetto di intense ricerche, e dunque la possibilità di prevenire o arrestare la progressione di malattia, risulta chiaro come la diagnosi precoce assuma un livello di primaria importanza. Il coinvolgimento cardiaco è precoce ma in genere non è rilevato clinicamente fino alla terza-quarta decade. Le manifestazioni cardiovascolari includono ipertrofia ventricolare sinistra (IVS), aritmie, disfunzione valvolare, angina pectoris, infarto del miocardio e insufficienza cardiaca. Il danno d'organo si manifesta inizialmente con ipertrofia miocardica e fibrosi interstiziale con progressiva sostituzione del tessuto miocardico. La cardiomiopatia nella MAF è associata ad esteso accumulo di GB3 in cardiomiociti, cellule di conduzione, fibroblasti valvolari, cellule endoteliali e cellule muscolari lisce, con attivazione di diversi pathways di segnalazione determinanti ipertrofia, necrosi e fibrosi. L'IVS si associa generalmente a disfunzione diastolica, mentre la funzione sistolica valutata con la FE è conservata nella gran parte dei pazienti. La riduzione del volume ventricolare sinistro e l'ipertrofia dei papillari possono esitare in una ostruzione al tratto di efflusso con conseguente intolleranza all'esercizio fisico. Nella MAF sono coinvolte prevalentemente le valvole del cuore sinistro, anche se l'accumulo di GB3 è presente bilateralmente. Ciò potrebbe essere causato dai maggiori valori pressori nelle sezioni sinistre con un più rapido deterioramento delle valvole mitralica e aortica e successivo sviluppo di insufficienza moderato-severa. Altre caratteristiche della cardiopatia della MAF sono la disfunzione del microcircolo e la ridotta riserva coronarica. Un incremento dello spessore medio-intimale della arteria carotide interna (ACI) è stato riscontrato sia in maschi sia in femmine ed è stata evidenziata una forte correlazione con l'entità della massa ventricolare sinistra. All' ECG le manifestazioni più precoci consistono in variazioni del PR, verosimilmente dovuto a alterazioni della velocità di conduzione del nodo atrio-ventricolare (NAV), e nel prolungamento del QRS proporzionale con la massa ventricolare sinistra. Negli stadi avanzati di malattia possono manifestarsi tachiaritmie sopraventricolari, difetti di conduzione, bradicardia e aritmie ventricolari fino alla morte improvvisa.

cardiaca

improvvisa.

Agli inizi degli anni '90 fu descritta per la prima volta una variante cardiaca di MAF, quando diversi autori riportarono casi di pazienti con MAF limitata al cuore, in totale assenza o in presenza di lieve coinvolgimento di altri organi. Questi soggetti sviluppano una cardiomiopatia importante che diventa manifesta, in genere, intorno la quinta decade. La MAF, infatti, come causa di cardiomiopatia ipertrofica a insorgenza tardiva, è stata riscontrata in maschi, giapponesi e britannici, e femmine italiane,

rispettivamente nel 3%, 6.3% e 12% in studi di screening.

La scoperta di diverse varianti cliniche di malattia suggerisce che la MAF potrebbe essere molto più comune di quanto si ritenesse in precedenza. Importante supporto alla diagnosi arriva dalla storia familiare: sintomi analoghi a quelli del paziente riscontrati in altri membri della famiglia e/o nefropatia precoce, ictus precoce e problemi cardiaci riscontrati anch'essi precocemente in parenti di sesso maschile rafforzano il sospetto di MAF. Tuttavia, poiché mutazioni de novo, seppur rare, possono verificarsi, l'assenza di un'anamnesi familiare positiva non esclude la diagnosi di malattia. In ogni caso, il percorso diagnostico inizia dal riconoscimento dei segni e sintomi di malattia, nonostante molti di questi non siano specifici. Originariamente la MAF era diagnosticata nei maschi sospetti solo tramite il riscontro di deficiente o assente attività enzimatica dell' α -Gal A nel plasma o nei leucociti periferici. Tuttavia, nei soggetti che presentano solo una pseudo-deficienza (ossia una ridotta attività enzimatica, 5-10% rispetto ai valori di riferimento), la quantizzazione dell'attività enzimatica non è sufficiente per una diagnosi definitiva, per la quale si porrebbe dunque necessaria l'analisi genetica. In caso di mutazione nota, la MAF sarebbe confermata; in caso, invece, di varianti genetiche non ancora caratterizzate (GVUS), si dovrebbe ricorrere a tecniche di analisi biochimiche e tessuto-specifiche, in particolare ricercando i valori plasmatici di GB3 e lyso-GB3. Per quanto riguarda il sesso femminile, la ricerca delle portatrici attraverso l'analisi enzimatica non è sufficiente poiché l'attività della α -Gal A va dal normale al molto bassa nei soggetti eterozigoti. Di conseguenza ogni sospetto di MAF in una femmina necessita del test genetico. Similmente ai maschi, le GVUS andrebbero poi indagate tramite analisi biochimiche e tessuto-specifiche. Ricordiamo, infine, che lo screening prenatale può essere eseguito tramite amniocentesi o biopsia dei villi coriali e che il counseling genetico è essenziale per tutti i pazienti affetti da MAF.

La valutazione delle anomalie cardiache strutturali e funzionali nella MAF può essere effettuata tramite diverse tecniche di imaging, tra cui l'ecografia e la RMN. La principale difficoltà diagnostica riguarda la significativa sovrapposizione con altre patologie cardiovascolari in termini di alterazioni strutturali e funzionali. L'ecocardiografia può essere utilizzata per la valutazione dell'ipertrofia (rimodellamento) e per la stima dei rigurgiti valvolari. Tuttavia, solo circa il 40% dei pazienti presentano IVS al momento della diagnosi e ciò rende più difficoltoso il riconoscimento precoce del coinvolgimento cardiaco all'ecografia. Attualmente le nuove metodiche di analisi strain e strain rate (SR), ottenibili mediante speckle-tracking echocardiography, hanno dato risultati soddisfacenti nell'evidenziare stadi subclinici di disfunzione sistolica e diastolica nei pazienti con MAF. In particolare, con queste tecniche è possibile

identificare anomalie della funzione contrattile longitudinale e radiale nei pazienti con MAF e frazione d'eiezione ancora conservata. Inoltre, il picco di strain sistolico e lo SR migliorano con la terapia di sostituzione enzimatica, indicando che possono essere utilizzati nella valutazione della risposta al trattamento. Un altro segno ecocardiografico spesso descritto come associato alla MAF è il cosiddetto “segno del binario”, caratterizzato da un setto interventricolare iperecogeno a livello endocardico e relativamente ipoecogeno al centro. Tale aspetto sembra essere espressione della compartimentalizzazione più marcata degli accumuli di glicosfingolipidi negli strati subendocardici rispetto agli strati miocardici più interni. In uno studio prospettico, solo il 20% dei pazienti ha mostrato il “segno del binario”, segno che pare manifestarsi più frequentemente nei pazienti con aumentati spessori parietali del ventricolo sinistro e in stadi di malattia più avanzati. Tuttavia, studi successivi di follow-up hanno stimato una sensibilità del 15,4-28% e una specificità del 73,3-80%, evidenziando come il “segno del binario” sia un marker poco accurato per la diagnosi di MAF.

La RMN gioca un ruolo critico nella diagnosi differenziale delle cardiomiopatie e nella caratterizzazione delle alterazioni strutturali e funzionali cardiache nei pazienti con MAF. La RMN può valutare l'ipertrofia, l'ipocinesia e, dopo iniezione di contrasto, la presenza di aree di late gadolinium enhancement (LGE). Inoltre, attraverso la tecnica del T1 mapping può essere utile nella diagnosi differenziale con altre cardiomiopatie ipertrofiche, nonché nel monitoraggio degli effetti della terapia enzimatica sulla riduzione della massa ventricolare sinistra. In particolare, nella MAF a causa del maggior accumulo lipidico intracellulare è presente un più spiccato LGE a livello dei segmenti medio-basale delle pareti inferiore e postero-laterale e vi sono minori valori in T1 rispetto ad altri quadri di ipertrofia miocardica legati a differenti eziologie.

I pazienti con MAF dovrebbero essere regolarmente seguiti da un team multidisciplinare capace di gestire le molteplici manifestazioni di malattia. Sebbene sia la gravità e la frequenza dei segni e dei sintomi a dettare la frequenza dei follow-up, una valutazione medica complessiva almeno una volta all'anno è raccomandata in tutti i maschi affetti. Le femmine eterozigoti, anche in assenza di sintomi, dovrebbero essere considerate a rischio di sviluppo di malattia e ricevere una visita completa una volta accertata la diagnosi. Le eterozigoti sintomatiche andrebbero seguite annualmente, concentrandosi sulle specifiche manifestazioni del soggetto, mentre le femmine asintomatiche possono essere valutate ogni 2 anni. La modifica dello stile di vita è raccomandata a tutti per prevenire o evitare di accelerare lo sviluppo di danni cardiovascolari, cerebrovascolari e renali. Gli ACE inibitori e le statine sono agenti terapeutici importanti per trattare

l'ipertensione e la dislipidemia, oltre a mediare notevoli effetti vasoprotettivi. La profilassi dell'ictus è fondamentale nei pazienti con MAF, per i quali l'acido acetilsalicilico è la prima terapia. Prima del 2001, anno di messa a punto della terapia di sostituzione enzimatica (TSE), non c'era una terapia per la MAF. Lo sviluppo di ben due TSE alternative entrambi efficaci, agalsidasi alfa (Replagal) e agalsidasi beta (Fabrazyme), ha determinato un enorme passo in avanti nel trattamento della malattia, essendo in grado di modificare la funzione cardiaca e renale. Trials clinici sulla TSE per la MAF hanno provato la sicurezza e l'efficacia delle forme umane ricombinanti di α -Gal A a breve termine. Una TSE precoce contribuisce a ridurre i depositi di GB3 a livello delle cellule endoteliali dei capillari coronarici pur senza intaccare i depositi all'interno dei cardiomiociti. Il riconoscimento precoce della cardiomiopatia è dunque fondamentale, in quanto la TSE si è dimostrata capace di aumentare la clearance cardiaca di GB3 e migliorarne la funzione contrattile. In base ai dati di registro, nei pazienti con ipertrofia cardiaca già sviluppata, la TSE ha determinato una sostenuta riduzione della massa del VS indicizzata in 5 anni (da 71,4 a 64,1 g/m²) e un aumento significativo nella frazione di accorciamento centroparietale (da 14,3 a 16%) dopo 3 anni. La TSE, inoltre, migliora la sintomatologia dolorosa e la qualità generale di vita. La potenziale inadeguatezza della TSE in alcuni pazienti, in cui la malattia continua a progredire, unitamente all'elevato costo annuale della TSE, crea la necessità di un'alternativa o di possibili trattamenti adiuvanti. Dunque, a parte le considerazioni tecniche che potrebbero limitare l'applicabilità della TSE, vi sono evidenze conflittuali rispetto al beneficio clinico a lungo termine della TSE. Inoltre, molto poco è attualmente conosciuto circa la capacità effettiva della TSE di migliorare la mortalità e l'outcome generale dei pazienti affetti da MAF con coinvolgimento multiorgano. Negli ultimi anni è stata sviluppata una terapia con uno chaperone farmacologico capace di rigenerare l'attività enzimatica endogena con ripresa della degradazione del GL3 e di altri substrati patogenetici. Il migalastat (Galafold™) si somministra per os ed è indicato nei pazienti con MAF e specifiche varianti geniche sensibili alla terapia, ossia nei casi in cui le mutazioni del gene GLA siano associate ad anormale folding proteico ma a conservata attività catalitica. Si stima che circa il 35-50% dei pazienti Fabry abbiano mutazioni che li rendono sensibili alla terapia con Migalastat. Gli effetti terapeutici del Migalastat sono stati valutati in due trial randomizzati multicentrici di fase 3, il FACETS e l'ATTRACT, nei quali il farmaco si è dimostrato efficace nel ridurre i livelli di GB3, sia plasmatici sia renali, e la massa cardiaca, sia in pazienti già in TSE sia in pazienti naive. Inoltre, il farmaco è stato ben tollerato in entrambi i trials. A causa di una migliore compliance terapeutica rispetto alla TSE (per os vs infusione endovenosa) e alla sua elevata

efficacia dovuta a una maggiore capacità di diffusione tissutale (anche a livello cardiaco), il Migalastat costituisce un'importante opzione di trattamento nei pazienti con MAF e mutazioni del gene GLA sensibili alla terapia.

LETTURE CONSIGLIATE

- Brady RO, Gal AE, Bradley RM, Martensson E, Warshaw AL, Laster L: Enzymatic defect in Fabry's disease. *N Engl J Med.*, 1967; 276:1163-7.
- MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 60 obligate carrier females. *J Med Genet.* 2001 Nov;38(11):769-75.
- von Scheidt W, Eng CM, Fitzmaurice TF, Erdmann E, Hübner G, Olsen EG, Christomanou H, Kandolf R, Bishop DF, Desnick RJ. An atypical variant of Fabry's disease with manifestations confined to the myocardium. *N Engl J Med.* 1991 Feb 7;324(6):395-9.
- Nakao S, Kodama C, Takenaka T, Tanaka A, Yasumoto Y, Yoshida A, Kanzaki T, Enriquez AL, Eng CM, Tanaka H, Tei C, Desnick RJ. Fabry disease: detection of undiagnosed hemodialysis patients and identification of a "renal variant" phenotype. *Kidney Int.* 2003 Sep;64(3):801-7.
- Chimenti C, Pieroni M, Morgante E, Antuzzi D, Russo A, Russo MA, Maseri A, Frustaci A. Prevalence of Fabry disease in female patients with late-onset hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 2004;110(9):1047-53.
- Lysosomal storage disease 3: Fabry's disease. *Lancet* 2008;372: 1427–1435.
- Linhart A, Palecek T, Bultas J, Ferguson JJ, Hrudova J, Karetova D et al (2000). New insights in cardiac structural changes in patients with Fabry's disease. *Am Heart J* 139:1101–1108.
- Linhart A, Lubanda JC, Palecek T, Bultas J, Karetova D, Ledvinova J et al (2001). Cardiac manifestations in Fabry disease. *J Inherit Metab Dis* 24(Suppl 2):75–83.
- Sadick N, Thomas L (2007). Cardiovascular manifestations in Fabry disease: a clinical and echocardiographic study. *Heart Lung Circ* 16:200–206.

- Shanks M, Thompson RB, Paterson ID, Putko B, Khan A, Chan A et al (2013). Systolic and diastolic function assessment in fabry disease patients using speckle-tracking imaging and comparison with conventional echocardiographic measurements. *J Am Soc Echocardiogr* 26:1407–1414.
- Calcagnino M, O’Mahony C, Coats C, Cardona M, Garcia A, Janagarajan K et al (2011). Exercise-induced left ventricular outflow tract obstruction in symptomatic patients with Anderson-Fabry disease. *J Am Coll Cardiol* 58:88–89.
- Barbey F, Brakch N, Linhart A, Rosenblatt-Velin N, Jeanrenaud X, Qanadli S et al (2006). Cardiac and vascular hypertrophy in Fabry disease: evidence for a new mechanism independent of blood pressure and glycosphingolipid deposition. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 26:839–844.
- Gambarin FI, Disabella E, Narula J, Diegoli M, Grasso M, Serio A et al (2010). When should cardiologists suspect Anderson-Fabry disease? *Am J Cardiol* 106:1492–1499.
- Shah JS, Hughes DA, Sachdev B, Tome M, Ward D, Lee P et al (2005). Prevalence and clinical significance of cardiac arrhythmia in Anderson-Fabry disease. *Am J Cardiol* 96:842–846.
- Sachdev B, Takenaka T, Teraguchi H, Tei C, Lee P, McKenna WJ et al (2002). Prevalence of Anderson-Fabry disease in male patients with late onset hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 105:1407–1411.
- Niemann M, Rolfs A, Stork S, Bijnens B, Breunig F, Beer M et al (2014). Gene mutations versus clinically relevant phenotypes-Lyso-Gb3 defines fabry disease. *Circ Cardiovasc Genet* 7:8–16.
- Havndrup O, Christiansen M, Stoevring B, Jensen M, Hoffman-Bang J, Andersen PS et al (2010). Fabry disease mimicking hypertrophic cardiomyopathy: genetic screening needed for establishing the diagnosis in women. *Eur J Heart Fail* 12:535–540.
- Laney DA, Bennett RL, Clarke V, Fox A, Hopkin RJ, Johnson J et al (2013). Fabry disease practice guidelines: recommendations of the national society of genetic counselors. *J Genet Couns* 22:555–564.
- Weidemann F, Breunig F, Beer M, Sandstede J, Stork S, Voelker W et al (2005). The variation of morphological and functional cardiac manifestation

in Fabry disease: potential implications for the time course of the disease. *Eur Heart J* 26:1221–1227.

- Pieroni M, Chimenti C, Ricci R, Sale P, Russo MA, Frustaci A (2003). Early detection of Fabry cardiomyopathy by tissue Doppler imaging. *Circulation* 107:1978–1984.

- Weidemann F, Niemann M, Breunig F, Herrmann S, Beer M, Stork S et al (2009). Long-term effects of enzyme replacement therapy on fabry cardiomyopathy: evidence for a better outcome with early treatment. *Circulation* 119:524–529.

- Weidemann F, Breunig F, Beer M, Sandstede J, Turschner O, Voelker W et al (2003). Improvement of cardiac function during enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: a prospective strain rate imaging study. *Circulation* 108:1299–1301.

- Kounas S, Demetrescu C, Pantazis AA, Keren A, Lee PJ, Hughes D, et al. The binary endocardial appearance is a poor discriminator of Anderson-Fabry disease from familial hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:2058-61.

- Kovacevic-Preradovic T, Zuber M, Attenhofer Jost CH, Widmer U, Seifert B, Schulthess G, et al. Anderson-Fabry disease: long-term echocardiographic follow-up under enzyme replacement therapy. *Eur J Echocardiogr* 2008;9:729-35.

- Mundigler G, Gaggl M, Heinze G, Graf S, Zehetgruber M, Lajic N, et al. The endocardial binary appearance (“binary sign”) is an unreliable marker for echocardiographic detection of Fabry disease in patients with left ventricular hypertrophy. *Eur J Echocardiogr* 2011;12:744-9.

- Mewton N, Liu CY, Croisille P, Bluemke D, Lima JA (2011). Assessment of myocardial fibrosis with cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol* 57:891–903.

- Sado DM, White SK, Piechnik SK, Banypersad SM, Treibel T, Captur G et al (2013). Identification and assessment of Anderson-Fabry disease by cardiovascular magnetic resonance noncontrast myocardial T1 mapping. *Circ Cardiovasc Imaging* 6:392–398.

- Eng CM, Guffon N, Wilcox WR, Germain DP, Lee P, Waldek S et al (2001). Safety and efficacy of recombinant human lphagalactosidase A-replacement therapy in Fabry's disease. *N Engl J Med* 345:9–16.
- Banikazemi M, Bultas J, Waldek S, Wilcox WR, Whitley CB, McDonald M et al (2007). Agalsidase-beta therapy for advanced Fabry disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 146:77–86.
- Weidemann F, Niemann M, Breunig F, Herrmann S, Beer M, Stork S et al (2009). Long-term effects of enzyme replacement therapy on fabry cardiomyopathy: evidence for a better outcome with early treatment. *Circulation* 119:524–529.
- Mehta A, Beck M, Elliott P, Giugliani R, Linhart A, Sunder-Plassmann G et al (2009). Enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in patients with Fabry's disease: an analysis of registry data. *Lancet* 374:1986–1996.
- Anderson LJ, Wyatt KM, Henley W, Nikolaou V, Waldek S, Hughes DA et al (2014). Long-term effectiveness of enzyme replacement therapy in Fabry disease: results from the NCSLSD cohort study. *J Inherit Metab Dis*.
- McCafferty EH, Scott LJ. Migalastat: A Review in Fabry Disease. *Drugs*. 2019; 79(5): 543–554. –
- Esposito R, Santoro C, Sorrentino R, Riccio E, Citro R, Buonauro A, Di Risi T, Imbriaco M, Trimarco B, Pisani A, Galderisi M; Anderson-Fabry Federico II Naples, ITaLY (AFFINIITY) Group (2019). Layer-specific longitudinal strain in Anderson-Fabry disease at diagnosis: A speckle tracking echocardiography analysis. *Echocardiography*. 36: 1273-1281.
- Esposito R, Galderisi M, Santoro C, Imbriaco M, Riccio E, Maria Pellegrino A, Sorrentino R, Lembo M, Citro R, Angela Losi M, Spinelli L, Trimarco B, Pisani A (2019). Prominent longitudinal strain reduction of left ventricular basal segments in treatment-naïve Anderson-Fabry disease patients. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 20: 438-445.

AMILOIDOSI CARDIACA

Franco Iodice, Antonello D'Andrea

UOC Cardiologia/Utic/Emodinamica PO Umberto I° ASL SALERNO

Università della Campania Luigi Vanvitelli

L'amiloidosi rappresenta un gruppo eterogeneo di patologie acquisite o ereditarie, localizzate o sistemiche, causate dalla deposizione extracellulare di proteine fibrillari insolubili che determina una disorganizzazione della struttura dei tessuti coinvolti con conseguente disfunzione d'organo (1,2). Il cuore rappresenta uno dei principali organi "bersaglio" in cui, frequentemente, si deposita l'amiloide.

Ad oggi si conoscono numerose tipologie di amiloidosi, causate dal deposito di diverse proteine (3,4). Quelle con maggior coinvolgimento cardiaco sono: l'amiloidosi AL, in cui la proteina misfolded è rappresentata dalla catena leggera delle immunoglobuline prodotte da cloni plasmacellulari nel midollo osseo, responsabile dei depositi fibrillari; l'amiloidosi ereditaria correlata alla transtiretina (ATTRm), malattia autosomica dominante con espressività variabile e penetranza incompleta, causata da oltre 100 mutazioni del gene della TTR, responsabili del misfolding della transtiretina, proteina sierica coinvolta nel trasporto degli ormoni tiroidei e del retinolo, prodotta dal fegato (5); l'amiloidosi sistemica senile ("wildtype" TTR o SSA) dovuta a depositi di TTR non mutata.

L'amiloidosi AL è la più comune forma di amiloidosi sistemica nei paesi in via di sviluppo con una incidenza stimata di 9 casi su un milione di abitanti l'anno (6). La presentazione clinica è variabile, a causa dell'ampio numero di tessuti ed organi che possono essere interessati. I sintomi più comuni sono astenia e dispnea, che sono scarsamente specifici e possono ritardare la diagnosi (7). Le manifestazioni renali sono le più frequenti e colpiscono i due terzi dei pazienti alla presentazione clinica. Sono caratterizzati da importante proteinuria, con sindrome nefrosica e funzionalità renale compromessa nella metà dei casi (8). Il coinvolgimento cardiaco è presente alla diagnosi in oltre il 50% dei pazienti, spesso caratterizzato da scompenso diastolico al momento della diagnosi ed è l'aspetto che maggiormente coinvolge la prognosi (9).

L'ATTRm è una patologia sistemica e multiorgano caratterizzata da un particolare tropismo per il tessuto cardiaco e nervoso. Il tipo di mutazione genetica della TTR è responsabile di variazioni fenotipiche che si esprimono con il manifestarsi di casi con prevalente interessamento neurologico (neuropatia autonoma, sensitiva e motoria), casi con prevalente

interessamento cardiaco e casi misti (10). Nella forma “wild type”, al contrario, prevale l’interessamento cardiologico, associato a manifestazioni neurologiche quali la sindrome del tunnel carpale che spesso ne rappresenta il sintomo d’esordio in questi pazienti (11).

L’amiloride può infiltrare qualsiasi struttura cardiovascolare inclusi il sistema di conduzione, il miocardio atrio-ventricolare, il tessuto valvolare, le coronarie e i grandi vasi. L’infiltrazione miocardica determina un progressivo ispessimento e irrigidimento delle pareti ventricolari e del setto interatriale, responsabile del caratteristico fenotipo ipertrofico a fisiopatologia restrittiva dell’amiloidosi cardiaca (12). Pertanto, considerato l’aspetto clinico, la diagnosi strumentale si basa in prima istanza sulla ricerca del fenotipo infiltrativo all’ecocardiogramma e sulla discrepanza fra un aumento della massa ventricolare non accompagnato da segni elettrocardiografici di ipertrofia ventricolare sinistra. La presenza di bassi voltaggi nelle precordiali combinata ad ipertrofia concentrica delle pareti ventricolari è segno altamente specifico di amiloidosi (13). Altri segni elettrocardiografici includono alterazioni ischemiche o aspecifiche della ripolarizzazione ventricolare, pattern pseudo-infartuali, ritardi di conduzione (blocchi di branca, blocchi atrioventricolari o seno-atriali) e disturbi del ritmo (in particolare fibrillazione atriale) (14). L’ecocardiogramma mostra ipertrofia simmetrica del ventricolo sinistro, in particolare un aumento dello spessore di parete libera del ventricolare > 12mm in assenza di altre possibili cause di ipertrofia, con aspetto “granular sparkling” del miocardio e una frazione di eiezione normale o lievemente depressa (15) (fig.1 a-b). Altri reperti ecocardiografici utili ai fini diagnostici includono: ispessimento della parete libera del ventricolo destro e del setto interatriale, dilatazione biatriale, diffuso ispessimento delle valvole atrioventricolari e lieve versamento pericardico (fig.1 a, b, c). La disfunzione diastolica rappresenta l’alterazione ecocardiografica più precoce che può precedere la comparsa dei sintomi (16). Il TDI può mostrare ridotte velocità tissutali delle onde s’, e’ ed a’ tutte < a 5 cm/sec (segno 5-5-5) (fig.1 c). Questo aspetto e il riscontro di un pattern transmitralico restrittivo sono tipici delle fasi più avanzate di malattia (17). Lo strain e lo strain rate del miocardio ventricolare risultano spesso globalmente depressi. Tali alterazioni, rilevabili con le immagini speckle tracking, appaiono già nei primi stadi della malattia e mostrano un pattern ecocardiografico tipico, caratterizzato da severa riduzione dei valori di deformazione della base del ventricolo sinistro con risparmio dell’apice (18). Al contrario, i pazienti con altre cause di ipertrofia (stenosi aortica, cardiomiopatia ipertrofica) mostrano tipicamente una riduzione del GLS nelle regioni maggiormente interessate dall’ipertrofia (19) (fig.2). La valutazione di più parametri congiunti,

compresi l' EFSR (e il RELAPS (relative apical sparing of longitudinal strain), migliora sensibilmente l'accuratezza diagnostica (fig.3-4).

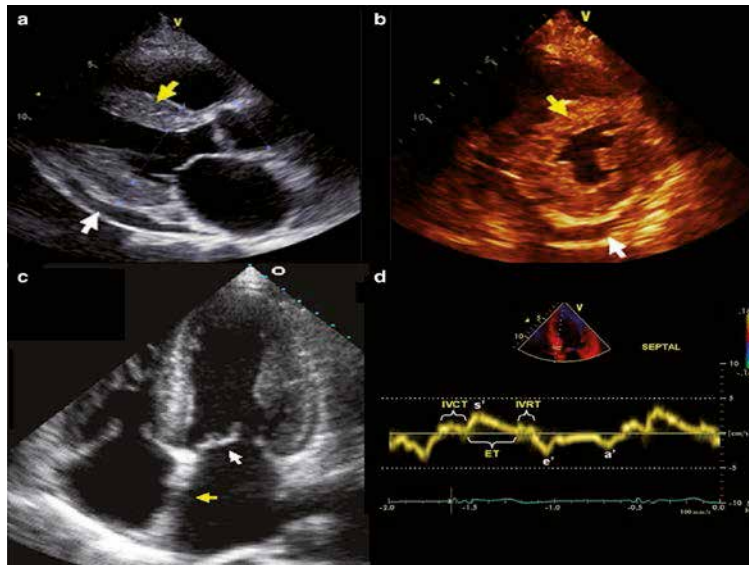


Fig. 1 Characteristic appearance of cardiac amyloidosis on echocardiography.

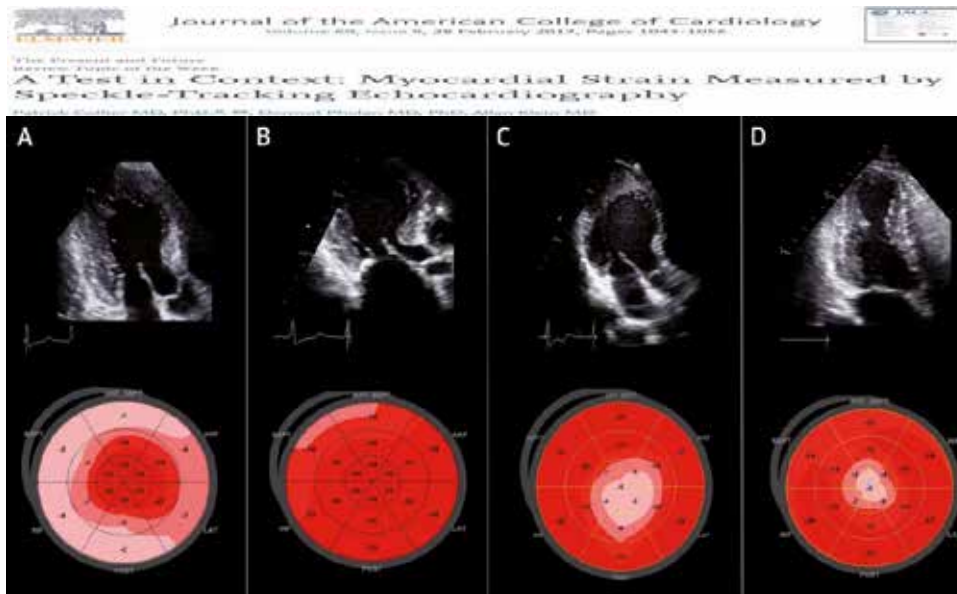
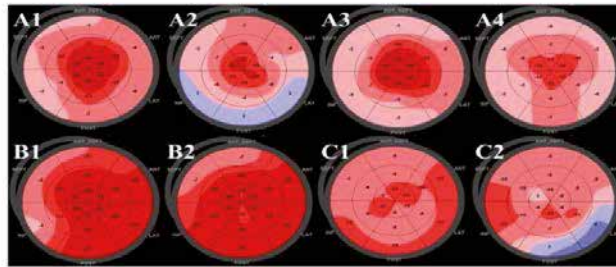


Fig.2 Two-dimensional images (top panels) and bull's eye plots (bottom panels) show (A) an apical sparing pattern in cardiac amyloidosis and (B)

abnormal septal strain in hypertrophic cardiomyopathy; (C) reduced apical strain in apical variant hypertrophic cardiomyopathy; and (D) again a reduced apical strain in apical infarction.

Relative apical sparing of longitudinal strain using two-dimensional speckle-tracking echocardiography is both sensitive and specific for the diagnosis of cardiac amyloidosis
 Dermot Phelan, Patrick Collier, Paaladinesh Thavendiranathan, Zoran B Popović, Mazen Hanna, Juan Carlos Piana, Thomas H Marwick, James D Thomas

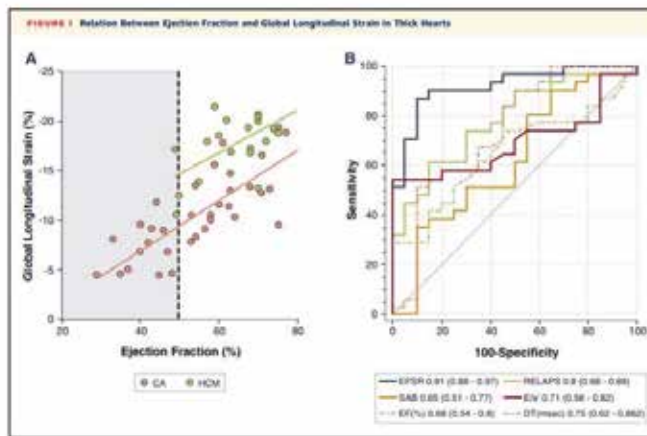
A1–4 Apical sparing pattern in patients with cardiac amyloidosis.
 B1,2 Isolated impairment of septal longitudinal strain (LS) in HCM
 C1,2 Patchy reduction in longitudinal strain in LVH due to AS



$$\text{Relative apical LS} = \frac{\text{Average apical LS}}{\text{Average basal LS} + \text{Average mid LS}} \geq 1$$

Fig.3

EF to GLS ratio (EFSR)



$$\frac{\text{LVEF}}{\text{LV GLS}} \geq 4.1$$

Fig.4

La risonanza magnetica con gadolinio si propone sempre più come metodica di Imaging di estrema importanza nell'inquadramento diagnostico, prognostico oltre che morfologico e funzionale dell'amiloidosi cardiaca. Le principali caratteristiche alla RM di tale patologia includono: ispessimento diffuso e per lo più simmetrico delle pareti del ventricolo sinistro, con frequente risparmio della porzione apicale; disfunzione diastolica biventricolare, con conservata funzione sistolica nelle fasi iniziali; progressivo incremento delle pressioni intraventricolari da alterato rilasciamento diastolico con successiva dilatazione atriale ed insufficienza valvolare; presenza di versamento pericardico; incremento diffuso di intensità di segnale, nelle immagini T1 postcontrastografiche (late gadolinium enhancement), con un tipico pattern ad "anello", a distribuzione prevalentemente subendocardica, anche se sono segnalati casi con pattern "focale" sub-endocardico (20) (Fig. 5).

Inoltre, la valutazione multiparametrica in un unico esame RM della cinetica, dei volumi, della morfologia, del LGE, del T1 mapping e dell'ECV (Volume ExtraCellulare) sembra essere uno strumento affidabile ed in grado di evidenziare precocemente le alterazioni legate all'accumulo di amiloide all'interno del miocardio.

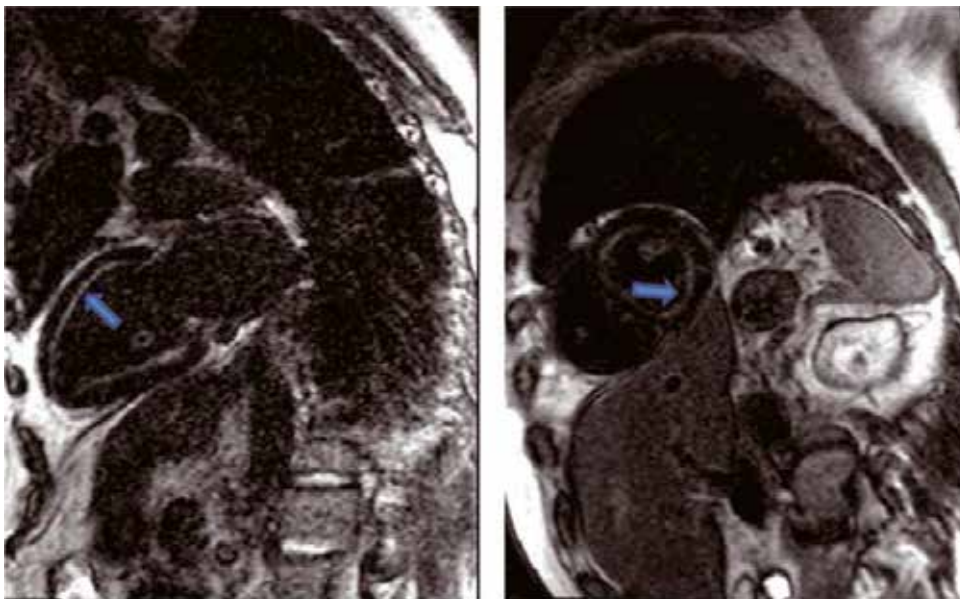


Fig. 5 Subendocardial late gadolinium enhancement pattern in a cardiac amyloidosis CMR

La scintigrafia con i traccianti ossei, in particolare il ^{99m}Tc -3,3-difosfono-1,2-acido propanodicarbossilico (^{99m}Tc -DPD) può rappresentare una valida

alternativa alla RMN, in particolare nei pazienti con ATTR, grazie alla loro capacità di legame ai depositi fibrillari di TTR ma non di AL, consentendo, entro certi limiti, di differenziare le due forme. Inoltre l'elevata sensibilità della metodica consente di poter identificare l'infiltrazione miocardica in uno stadio precoce, ancor prima della comparsa delle anomalie ecocardiografiche (21) (Fig. 6).

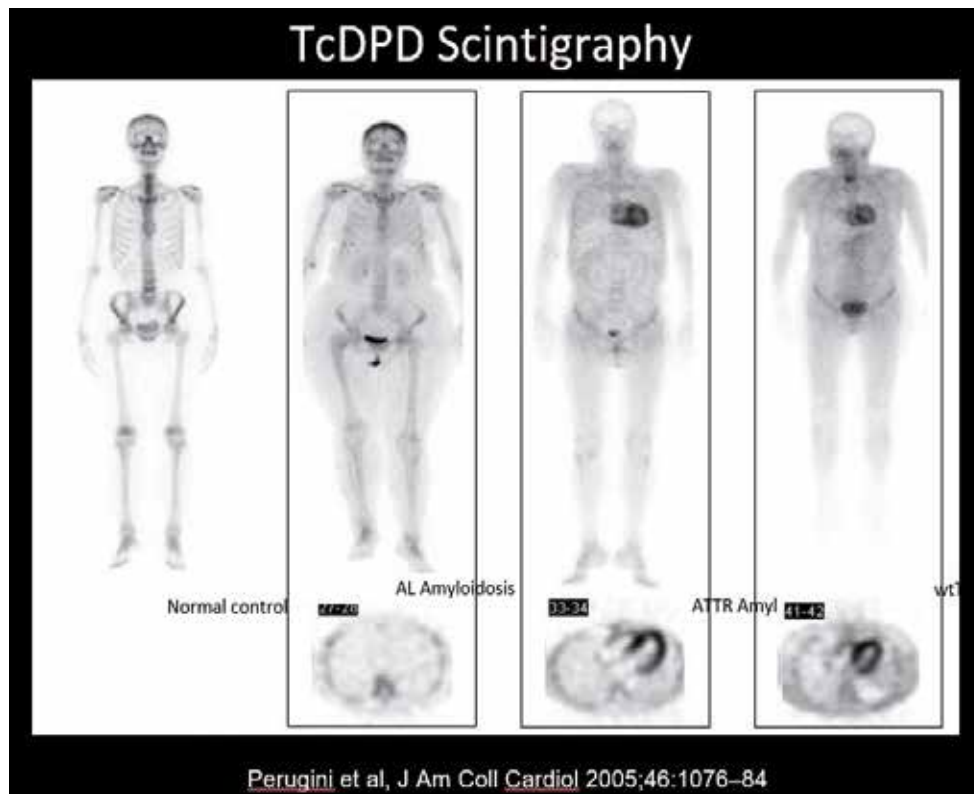


Fig.6. Myocardial uptake of ^{99m}Tc -DPD Scintigraphy in AL and ATTR amyloidosis compared with normal control.

Typical Imaging Features of Cardiac Amyloidosis	
Typical cardiac echo or CMR or PET features: ANY of the below imaging features <u>with all other causes for these cardiac manifestations, including hypertension, reasonably excluded.</u>	
1. Echo a. LV wall thickness >12 mm b. Relative apical sparing of global LS ratio (average of apical LS/average of combined mid+basal LS >1) c. \geq Grade 2 diastolic dysfunction [†]	ATTR/AL
2. CMR a. LV wall thickness >ULN for sex on SSFP cine CMR b. Global ECV >0.40 c. Diffuse LGE [†] d. Abnormal gadolinium kinetics typical for amyloidosis, myocardial nulling prior to blood pool nulling	ATTR/AL
3. PET: ¹⁸ F-florbetapir [†] or ¹⁸ F-florbetaben PET [†] ‡ a. Target to background (LV myocardium to blood pool) ratio >1.5 b. Retention index >0.030 min ⁻¹	ATTR/AL

Fig. 7. Imaging features of cardiac amyloidosis. *Dorbala et al. J Nucl Cardiol, 20*

L'imaging nell'amiloidosi cardiaca è un campo in rapida e continua espansione. Le prospettive future di questo settore mirano non soltanto ad implementare l'accuratezza del valore diagnostico e prognostico delle tecniche d'imaging non invasivo attraverso un approccio multimodale (fig.7), ma anche a migliorare la diagnosi precoce di amiloidosi cardiaca nonché il management e la valutazione della risposta alla terapia.

BIBLIOGRAFIA

1. Falk RH, Dubrey SW. Amyloid heart disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2010;52:347-61.
2. Shah KB, Inoue Y, Mehra MR. Amyloidosis and the heart: a comprehensive review. *Arch Intern Med* 2006;166:1805-13.
3. Dubrey SW, Hawkins PN, Falk RH. Amyloid diseases of the heart: assessment, diagnosis, and referral. *Heart* 2011;97:75-84.
4. Rapezzi C, Merlini G, Quarta CC, et al. Systemic cardiac amyloidoses: disease profiles and clinical courses of the 3 main types. *Circulation* 2009;120:1203-12.

5. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, Merlini G, Damy T, Dispenzieri A, et al. Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation* 2016;133:2404-12.
6. Kyle RA, Linos A, Beard CM, Linke RP, Gertz MA, O'Fallon WM, Kurland LT: Incidence and natural history of primary systemic amyloidosis in Olmstead County, Minnesota, 1950 through 1989. *Blood* 1992, 79:1817-1822.
7. Gertz MA, Comenzo R, Falk RH, Fermand JP, Hazenberg BP, Hawkins PN, Merlini G, Moreau P, Ronco P, Santhorawala V, Sezer O, Solomon A, Grateau G: Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): a consensus opinion from the 10th International Symposium on Amyloid and Amyloidosis, Tours, France, 18-22 April 2004. *Am J Hematol* 2005, 79:319-328.
8. Pinney JH, Lachmann HJ, Bansi L, Wechalekar AD, Gilbertson JA, Rowczenio D, Sattianayagam PT, Gibbs SD, Orlandi E, Wassef NL, Bradwell AR, Hawkins PN, Gillmore JD: Outcome in renal AL amyloidosis after chemotherapy. *J Clin Oncol* 2011, 29:674-681.
9. Ekelund L: Radiological findings in renal amyloidosis. *Am J Roentgenol* 1977, 129:851-853.
10. Rapezzi C, Quarta CC, Obici L, et al. Disease profile and differential diagnosis of hereditary transthyretin-related amyloidosis with exclusively cardiac phenotype: an Italian perspective. *Eur Heart J* 2013;34:520-8.
11. Ando Y, Coelho T, Berk JL, et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet J Rare Dis* 2013;8:31.
12. Rapezzi C, Quarta CC, Riva L, et al. Transthyretin-related amyloidoses and the heart: a clinical overview. *Nat Rev Cardiol* 2010;7:398-408.
13. Murtagh B, Hammill SC, Gertz MA, Kyle RA, Tajik AJ, Grogan M. Electrocardiographic findings in primary systemic amyloidosis and biopsy-proven cardiac involvement. *Am J Cardiol.* 2005;95:535-537.
14. Carroll JD, Gaasch WH, McAdam KP. Amyloid cardiomyopathy: characterization by a distinctive voltage/mass relation. *Am J Cardiol* 1982;49:9-13.

15. Patel AR, Dubrey SW, Mendes LA, Skinner M, Cupples A, Falk RH, Davidoff R. Right ventricular dilation in primary amyloidosis: an independent predictor of survival. *Am J Cardiol.* 1997;80:486–492.
16. Bellavia D, Pellikka PA, Abraham TP, AL-Zahrani GB, Dispenzieri A, Oh JK, Bailey KR, Wood CM, Lacy MQ, Miyazaki C, Miller FA. Evidence of impaired left ventricular systolic function by Doppler myocardial imaging in patients with systemic amyloidosis and no evidence of cardiac involvement by standard two-dimensional and Doppler echocardiography. *Am J Cardiol.* 2008;101:1039–1045.
17. Falk RH, Quarta CC. Echocardiography in cardiac amyloidosis. *Heart Fail Rev* 2015;20:125-31.
18. Phelan D, Collier P, Thavendiranathan P, et al. Relative apical sparing of longitudinal strain using two-dimensional speckle tracking echocardiography is both sensitive and specific for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *Heart* 2012;98:1442-8.
19. Phelan D, Collier P, Thavendiranathan P, Popovic ZB, Hanna M, Plana JC, et al. Relative apical sparing of longitudinal strain using two-dimensional speckle-tracking echocardiography is both sensitive and specific for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *Heart* 2012;98:1442-8.
20. Ruberg F. L., Nezafat R.; “Cardiovascular Magnetic Resonance visualization of cardiac Amyloid infiltration, challenges and opportunities” ; *Circulation* 2015; 132:1525-1527,
21. Minutoli FGM, Di Bella G, Crisafulli C, Mur`e G, Militano V, Brancati M, Di Leo R, Mazzeo A, Baldari S. Cardiac involvement in transthyretin familial amyloid polyneuropathy—comparison between ^{99m}Tc–DPD SPECT and magnetic resonance imaging. *Eur Assoc Nuclear Med.* 2010;252.

**LA PREVENZIONE CARDIO-CEREBRO-VASCOLARE OGGI E
DOMANI TRA LINEE GUIDA E PRATICA CLINICA NELL'EPOCA
DELLA TRANSIZIONE DEMOGRAFICA:
L'ANZIANO E LA MEDICINA DI GENERE.**

Eduardo Capuano, Rocco Capuano, Vincenzo Capuano.
*Azienda Ospedaliera Universitaria di Salerno - Unità Operativa di
Cardiologia e UTIC – Ospedale di Mercato S. Severino*

Il mondo scientifico e laico è ampiamente d'accordo che la prevenzione sia lo strumento principale per ridurre gli eventi cardio-cerebro-vascolari e per ottimizzare i costi/benefici degli interventi. Purtroppo però, nella pratica di ogni giorno, l'attenzione per la prevenzione rimane scarsa, nonostante siano ampiamente noti i fattori di rischio delle malattie cardio-cerebro-vascolari e le modalità d'intervento.

In questo articolo ci interesseremo di come il mondo scientifico e le linee guida stiano modificando l'approccio al problema, con particolare riguardo agli anziani e alle diversità di genere.

Le malattie non trasmissibili (Non Communicable Diseases- NCD)

Nell'ambito della promozione della salute si sta sempre più radicando il concetto che le principali patologie croniche abbiano in comune gli stessi fattori predisponenti lo sviluppo e la progressione della malattia, la maggior parte dei quali sono ampiamente modificabili⁽¹⁾. Le NCD comprendono, in particolare: cancro, diabete, patologie polmonari e cardio-cerebro-vascolari, alle quali relativamente da poco sono state aggiunte le malattie mentali. Sono causa di morte di 41 milioni di persone ogni anno, rappresentando il 71% di tutti i decessi a livello globale, 15 dei quali si verificano tra i 30 e i 70 anni. L'OMS da anni ha sviluppato dei programmi per identificare e prevenire le NCD sollecitando i governi ad intraprendere delle azioni per contenere tali patologie. Recentemente ha identificato *sei* priorità (tab. 1) con l'obiettivo di ridurre del 30% le malattie non trasmissibili entro il 2030. L'OMS ha creato un sito internet specifico⁽²⁾ dedicato alle NCD e opera a stretto contatto con l'NCD RiskFactor Collaboration (NCD-RisC)⁽³⁾, un network mondiale di scienze della salute che fornisce dati rigorosi, di oltre 200 territori. Il network è coordinato dal Collaborating Centre on NCD Surveillance and Epidemiology at Imperial College London⁽⁴⁻⁶⁾. Ai data base afferiscono anche i nostri dati relativi al Progetto VIP – Valle dell'Irno Prevenzione (Progetto di epidemiologia e prevenzione cardiovascolare, in corso dal 1988). Il concetto delle malattie non trasmissibili oltre a favorire un'azione di prevenzione più completa ha

la peculiarità di raggruppare tutti gli specialisti intorno ad un obiettivo comune, non frammentando le azioni così come è avvenuto fino ad oggi.

L'anziano

La prevenzione nel paziente anziano rimane un problema sempre aperto sia per lo scarso numero di studi dedicato a questa fascia d'età, sia per i risvolti costi/benefici che non sono sempre chiari⁽⁷⁾. Le malattie cardiovascolari

Tabella 1 - Azioni raccomandate dall'OMS ai governi e agli amministratori locali per la prevenzione e controllo delle Non Communicable Disease

RIDURRE L'USO DEL TABACCO	RIDURRE L'INATTIVITÀ FISICA
1. Aumentare le accise e i prezzi sui prodotti del tabacco.	13. Intraprendere campagne di sensibilizzazione per favorire l'attività fisica che includano campagne tramite mass media e interventi nella comunità e programmi ambientali volti a sostenere il cambiamento comportamentale.
2. Implementare imballaggi semplici / standardizzati e / o grandi con avvertenze sanitarie grafiche su tutti i pacchetti di tabacco	GESTISCI LA MALATTIA CARDIOVASCOLARE E IL DIABETE
3. Attuare e applicare divieti globali sul tabacco, sulla pubblicità, sulla promozione e sponsorizzazione.	14. Terapia farmacologica (incluso controllo glicemico per diabete mellito e controllo dell'ipertensione usando un approccio del rischio totale) e consulenza alle persone con precedente infarto o ictus e alle persone a rischio moderato-alto ($\geq 20\%$) per un evento cardiovascolare fatale e non fatale nei successivi 10 anni.
4. Eliminare l'esposizione al fumo di tabacco passivo in tutti i luoghi di lavoro: al coperto, pubblici, trasporti pubblici.	GESTISCI IL CANCRO
5. Implementare efficaci campagne attraverso i mass media per educare il pubblico sui danni del fumo, dell'uso di tabacco e del fumo passivo.	15 15) Vaccinazione per il papillomavirus umano (2 dosi) di ragazze di 9-13 anni
RIDURRE L'USO NOCIVO DELL'ALCOL	16 Prevenzione del cancro cervicale mediante screening delle donne 30-49 anni, attraverso: - Ispezione visiva con acido acetico collegato al trattamento tempestivo delle lesioni precancerose - Pap test (citologia cervicale) ogni 3-5 anni collegati al trattamento tempestivo delle lesioni precancerose. - Test del papillomavirus umano ogni 5 anni collegato al trattamento tempestivo delle lesioni precancerose.
6. Aumentare le accise sulle bevande alcoliche	
7. Attuare e applicare divieti all'esposizione e alla pubblicità degli alcolici.	
8. Applicare restrizioni sulla disponibilità di alcolici al dettaglio (tramite ore ridotte di vendita)	
RIDURRE LA DIETA NON SALUTARE	
9. Proposta di cibo con prodotti con minor contenuto di sale, con l'obiettivo di diffondere la conoscenza dei livelli di quantità di sale da assumere.	
10. L'obbligo di quantità di sale appropriate nelle istituzioni pubbliche come ospedali, scuole, luoghi di lavoro e case di cura.	
11. Ridurre l'assunzione di sale attraverso un cambiamento di comportamento da favorire con campagne di comunicazione e attraverso mass media.	
12. Implementazione di etichettature frontali.	

Tabella 2 Differenze di genere nella presentazione clinica delle malattie CV (da Regitz-Zagrosek, 2006, mod.)

Sintomi e caratteristiche	Differenze F/M
Sintomi di infarto miocardico e angina	“Angina tipica” meno frequente nelle donne; più spesso: nausea, vomito
Sensibilità e specificità di ECG sotto sforzo	< F
Mortalità post-IMA	> F
Complicazioni (sanguinamento PCA, trombolisi)	> F
Cardiomiopatie	F < M cardiopatia ipertrofica; cardiopatia da stress più frequente nella donna
Cardiopatia e/o coronaropatia diabetica	Maggior rischio nella donna diabetica
Ipertrafia ventricolare sinistra	Più tardiva ma con rischio maggiore nella donna
Funzione ventricolare nella cardiopatia ischemica	<disfunzione sistolica > disfunzione diastolica nelle donne
ECG e aritmie	QT più lungo, maggiore incidenza della sindrome del QT lungo e tachicardia nelle donne
Frequenza cardiaca a riposo	> F

rappresentano una causa significativa sia di morte che di disabilità negli anziani. Sebbene la prevenzione e il trattamento delle malattie cardiovascolari siano stati ampiamente studiati, storicamente gli adulti più anziani, in particolare quelli di età superiore ai 75 anni, sono stati sottorappresentati nelle indagini cliniche progettate per determinare il modo migliore per prevenire o curare le patologie cardio-cerebro-vascolari. Esistono però alcune evidenze e/o linee guida che è bene tenere in conto nell’approccio al paziente anziano.

Le linee guida sull'ipertensione arteriosa, sia europee⁽⁸⁾ che americane, sottolineano l'importanza di avere un approccio meno aggressivo e più ponderato nei pazienti anziani, in particolar modo in quelli più fragili, accontentandosi di target lievemente più alti, ma senza rinunciare ad intervenire quando necessario. Di particolare importanza è, inoltre, la ricerca dell'ipertensione ortostatica. Circa l'ipercolesterolemia⁽⁹⁾ esistono ampie documentazioni che la terapia ipocolesterolemizzante è efficace anche nei pazienti anziani, anche in termini di costo/benefici e con effetti collaterali scarsi; una recente meta-analisi⁽¹⁰⁾ di RCT non ha riscontrato una maggiore incidenza di sintomi muscolari, eventi avversi totali, eventi avversi gravi e interruzioni del trattamento attribuibili al trattamento con statine rispetto al placebo tra gli anziani senza CVD. È inoltre ampiamente dimostrato che uno stile di vita corretto paga chiaramente in termini di longevità⁽¹¹⁾.

Le differenze di genere

Le donne sviluppano la patologia CV con un "ritardo" di circa 10 anni rispetto all'uomo, a causa del declino degli ormoni sessuali femminili dopo la menopausa, e molto spesso le manifestazioni cliniche nella donna risultano atipiche e quindi molto frequentemente sottovalutate dal personale sanitario (Tab. II). La sottostima dell'incidenza di patologie CV nella donna, sia da parte dei pazienti che dei medici, ha suggerito l'osservazione paradossale che "forse il più importante fattore di rischio di cardiopatia ischemica nelle donne è la percezione sbagliata che la cardiopatia ischemica non sia una malattia delle donne. L'indagine dell'*American Heart Association*(AHA) del 2004 sull'attitudine e la conoscenza al riguardo dimostrava come più del 50% delle donne intervistate non sapesse che le malattie CCV fossero la principale causa di morte nel sesso femminile. Testimonianze di minore attenzione da parte dei medici negli interventi di prevenzione nel sesso femminile, esistono ancora oggi in tutto il mondo⁽¹²⁾. I fattori di rischio legati allo stile di vita implicati nella patogenesi delle patologie CV non presentano differenze di genere: fumo, BMI, alimentazione, attività fisica, alcol risultano i principali determinanti della salute sia nel sesso maschile sia femminile, anche se l'impatto sulla salute non è esattamente lo stesso. Nello studio Interheart^(13,14) l'ipertensione [2,95 (2,66-3,28) vs 2,32 (2,16-2,48)], il diabete mellito [4,26 (3,68-4,94) vs 2,67 (2,43-2,94)], l'attività fisica [0,48 (0,41-0,57) vs 0,77 (0,71-0,83)] e l'uso moderato di alcol [0,41 (0,34-0,50) vs 0,88 (0,82-0,94)] hanno mostrato un effetto significativamente differente tra donne e uomini sul rischio di IMA. La menopausa trasforma la donna in un soggetto debole e vulnerabile, ad alto rischio di eventi cardiaci futuri. Per anni la medicina clinica ha

utilizzato modelli declinati in prevalenza al maschile curando le donne come gli uomini. Occorrono, invece, studi specifici per comprendere meglio la patologia coronarica e le sue diversità di genere, così come politiche ad hoc per promuovere un trattamento più aggressivo dei fattori di rischio femminili, affinché in post-menopausa ci sia un minor grado di disabilità.

BIBLIOGRAFIA

- 1) GBD 2015 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*, 2016; 388(10053):1659-1724
- 2) <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>
- 3) <http://ncdrisc.org/>
- 4) NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC): Contributions of mean and shape of blood pressure distribution to worldwide trends and variations in raised blood pressure: a pooled analysis of 1018 population-based measurement studies with 88.6 million participants. *Int J Epidemiol*. 2018 Mar 19. doi: 10.1093/ije/dyy016.
- 5) NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC): Rising rural body-mass index is the main driver of the global obesity epidemic in adults. *Nature*. 2019 May; 569 (7755):260-264.
- 6) NCD Risk Factor Collaboration: National trends in total cholesterol obscure heterogeneous changes in HDL and non-HDL cholesterol and total-to-HDL cholesterol ratio: a pooled analysis of 458 population-based studies in Asian and Western countries. *Int J Epidemiol*. 2019 Jul 18.
- 7) Coll PP, Roche V, Olsen JS, Voit JH, Bowen E, Kumar M: The Prevention of Cardiovascular Disease in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2020 Feb 7. doi: 10.1111/jgs.16353. [Epub ahead of print]
- 8) The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Journal of Hypertension* 2018, 36:1953–2041
- 9) Catano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, et al: 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *European Heart Journal*, 2016; Volume 37: 2999–3058.

- 10) Zhou Z, Albarqouni L, Curtis AJ, Breslin M, Nelson M: The Safety and Tolerability of Statin Therapy in Primary Prevention in Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *Drugs Aging*. 2020 Mar;37(3):175-185.
- 11) Pizzo PA: A Prescription for Longevity in the 21st Century: Renewing Purpose, Building and Sustaining Social Engagement, and Embracing a Positive Lifestyle. *JAMA*. 2020 Jan 9. doi: 10.1001/jama.2019.21087
- 12) Xia S, Du X, Guo L, Du J, Arnott C, et al: Sex Differences in Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Disease in China. *Circulation*. 2020 Feb 18; 141(7):530-539.
- 13) Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, Dans T, et al: Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364: 937-952.
- 14) Anand SS, Islam S, Rosengren A, et al. *Risk factors for myocardial infarction in women and men: insights from the INTERHEART study*. *Eur Heart J* 2008; 29:932-40.

L'OGGI E IL DOMANI DEL FARMACO GENERICO

Domenico Miceli,

Napoli

Il Parlamento Europeo prima e l'Italia poi, con il D.L. 24 aprile 2006, hanno sostituito il termine "generico" con equivalente, ritenendo, a giusta ragione, il termine "generico" potenzialmente fuorviante, anche se nel linguaggio immediato e nelle relazioni medico-paziente, può essere accettato per una più facile ed immediata reciproca comprensione.

Dunque gli equivalenti sono detti così perché equivalgono ai farmaci cosiddetti "griffati" ovvero *brand*, ovvero etichettati, quelli cioè che sono prodotti da una precisa azienda farmaceutica ma che, dopo un tempo variabile fra i 10 e i 15 anni, ne hanno perduto il brevetto di produzione.

Il medicinale equivalente/generico rispetto a quello di marca ha lo stesso principio attivo, con la stessa quantità, le stesse indicazioni e controindicazioni, lo stesso profilo di sicurezza, la stessa via di somministrazione e la stessa forma farmaceutica. Differisce, invece, nel nome che di solito è la denominazione comune internazionale del principio attivo, seguito dal nome del produttore, nel tipo di eccipienti, (che, come vedremo, potrebbero essere causa di effetti avversi o intolleranze), nel colore e nel sapore, nella diversa confezione e soprattutto nel prezzo, che in genere è di circa il 20% inferiore rispetto al farmaco di marca.

La bioequivalenza è un concetto di farmacocinetica: secondo le linee guida della European Medical Agency due farmaci sono equivalenti se il 90% dell'intervallo di confidenza tra le aree sottese alla curva concentrazione/tempo e tra le concentrazioni massime è compreso nell'intervallo 0,80-1,25. Questo intervallo è espresso in valore logaritmico ed è l'equivalente, in parole più semplici, del famoso "scarto" del +/- 20% di cui si sente spesso parlare e che, a volte, gli operatori sanitari fraintendono: la bioequivalenza si riferisce alla quantità di principio attivo che raggiunge la circolazione sistemica in funzione del tempo e non alla dose di farmaco che si trova nella confezione. Inoltre si deve tenere conto che sarebbe illegale utilizzare un dosaggio del principio attivo diverso da quello dichiarato sulla confezione. Il rationale di considerare tale intervallo per definire la bioequivalenza tra due differenti preparati trae origine dal fatto che le oscillazioni del +/- 20% in biodisponibilità rappresentano una variabilità che esiste su lotti diversi anche dello stesso farmaco (di marca o equivalente) ed è di regola irrilevante dal punto di vista clinico.

Sono ormai presenti in letteratura diversi studi di confronto in diverse tipologie di pazienti in terapia con medicinali di marca o equivalenti, e, in linea generale, diverse metanalisi dimostrano che non vi è nessuna

sostanziale differenza tra l'utilizzo del medicinale equivalente/generico rispetto al corrispettivo bioequivalente, né una evidente superiorità del medicinale di marca verso l'equivalente, anche per quanto concerne *outcome* clinici, eventi cardiovascolari avversi maggiori o mortalità.

I farmaci “generici” in Cardiologia: l’oggi

Ad oggi, una potenziale e poco considerata problematica in tema di *outcome* clinico è la soggettiva ed arbitraria percezione di una “generica” differente efficacia e/o tollerabilità del medicinale equivalente rispetto a quello di marca da parte del paziente. In altre parole, l'eventuale contributo sull'efficacia/tollerabilità dell'effetto placebo/nocebo potrebbe essere influenzato dalla scelta di utilizzare il medicinale equivalente o *brand*. E' noto, infatti, come elementi esterni possano influenzare significativamente la percezione di efficacia o la tollerabilità del farmaco da parte del paziente. Ad esempio, nello studio ASCOT-LLA, venire a conoscenza di assumere atorvastatina ha aumentato significativamente il numero di casi riportati di mialgie rispetto alla fase di trattamento quando i pazienti assumevano il farmaco in cieco.

Un potenziale rischio è inoltre il *fenomeno del biocreep*: due medicinali equivalenti dello stesso originatore e quindi equivalenti al medicinale “brand”, non sono necessariamente bioequivalenti tra loro. Se, per ipotesi, il medicinale equivalente ha un bioequivalenza del +10% con il suo medicinale “brand” e un altro equivalente del -20%, entrambi sono bioequivalenti all'originatore, ma potrebbero non essere intercambiabili perché la differenza in biodisponibilità tra di loro è del 30% : ne consegue che la sostituibilità può avvenire sempre tra originatore ed equivalente, ma non sempre tra equivalente ed equivalente, anche perché la differenza tra i medicinali equivalenti e quelli di marca risiede nella confezione, nel colore e nel sapore, nella forma delle compresse, ma soprattutto nel tipo di eccipiente. La normativa permette, infatti, che un medicinale equivalente possa contenere degli eccipienti diversi da quelli del medicinale “brand” di riferimento, basandosi sul fatto che gli eccipienti sono sostanze inerti, che hanno solo il compito di veicolare il principio attivo e non hanno perciò delle proprietà terapeutiche. Tuttavia essi possono inequivocabilmente costituire fonte di eventi avversi, specie in determinate categorie di pazienti: ad esempio il lattosio per gli intolleranti al latte o il glucosio per i diabetici. Va ricordato che, a volte, la differenza in eccipienti è dovuta al fatto che i farmaci “brand” impiegano eccipienti oggi non più utilizzati in campo farmaceutico. D'altro canto, gli eccipienti responsabili di allergie o intolleranza possono essere non solo quelli dei medicinali equivalenti ma anche del medicinale di riferimento: in questi casi allora avere a

disposizione un medicinale equivalente che contiene lo stesso principio attivo ma eccipienti diversi può costituire un potenziale indubitabile vantaggio.

Ricordiamo che è ad oggi disponibile il “**Vademecum dei principi attivi e degli eccipienti**” (ediz 2019) per la valutazione prescrittiva in pazienti con allergia, intolleranza o ipersensibilità agli eccipienti.

Forse per tutte queste ragioni i cardiologi sono oggi ancora diffidenti verso i farmaci equivalenti/generici, anche se, ormai, in termini di efficacia e sicurezza, gli studi finora condotti hanno dimostrato che il medicinale equivalente è efficace e sicuro quanto il medicinale “brand” nella gran parte delle molecole utilizzate in medicina cardiovascolare.

I farmaci “generici” in Cardiologia oggi : casi particolari e problematiche ancora attuali

Un caso particolare è costituito dai medicinali a basso indice terapeutico come la digossina o la flecainide, che presentano differenze piccole tra le dosi o le concentrazioni plasmatiche efficaci e quelle associate a tossicità: in queste circostanze, piccole variazioni di biodisponibilità fra il medicinale di marca e l’equivalente possono comportare sensibili variazioni di efficacia e di sicurezza: una possibile ed auspicabile soluzione da parte delle autorità regolatorie sarebbe, ai fini della sostituibilità, ridurre il margine di variazione rispetto al medicinale di riferimento. Comunque, per alcuni di questi medicinali, è effettivamente consigliabile non sostituire il prodotto in uso di marca con un equivalente, o soprattutto, un equivalente con un altro.

Nella realtà pratica, ancora oggi non solo i cardiologi sembrano non amare i farmaci equivalenti, ma anche i pazienti, e questo, probabilmente, per un preciso motivo: nel nostro paese c’è stata una legislazione fin troppo generosa nei confronti di diverse aziende che producono equivalenti, e questo ne ha generato una frammentata diffusa produzione, facendo sì che molto frequentemente, mese per mese, in corso di terapie croniche, il farmacista possa proporre ogni volta un equivalente simile ma diverso nella confezione e nella forma, e questo può ingenerare confusione specie tra i pazienti più anziani, abituati a quello scatolino o a quel colore. Questo descritto può essere, forse, l’unico reale svantaggio, dalla parte del paziente, a fronte però del non indifferente risparmio di danaro. Si prenda il caso delle statine, che, come gli agenti antipertensivi, sono tra i farmaci maggiormente confrontati con gli equivalenti, perché costituiscono una fetta importante del mercato farmaceutico e per i quali il potenziale risparmio è significativo, sia a livello collettivo che individuale.

Il domani dei farmaci “generici” in Cardiologia

Nell'arco di un decennio, dal 2008 al 2018, si è registrato un aumento delle prescrizioni di farmaci equivalenti/generici giustificato dai nuovi utilizzatori, cioè da prescrizioni a pazienti che iniziano per la prima volta un trattamento con un farmaco generico, mentre resta marginale lo switch da brand a generico.

È quanto emerge dallo **Studio Equipe** a cura della **SIMG** (Società Italiana di Medicina Generale) che ha valutato i *pattern* di utilizzo dei farmaci equivalenti/generici in Medicina generale nel decennio 2008-2018, quantificando anche il grado di *switching*, in funzione dell'indicazione terapeutica, tra farmaco equivalente e brand e tra il farmaco brand e l'equivalente per quanto concerne l'ipertensione arteriosa e le malattie ischemiche cerebro/cardiovascolari. L'analisi è stata realizzata sul database contenente le informazioni cliniche relative ad oltre un milione e mezzo di assistiti.

Dallo studio è emerso che l'aumento della prescrizione del generico nel tempo è giustificata dai nuovi utilizzatori, ovvero sono i pazienti che iniziano per la prima volta il trattamento con uno dei farmaci equivalenti appartenenti ad una delle categorie terapeutiche analizzate a giustificare l'aumento del volume di prescrizione registrato.

Lo studio, peraltro, ha anche documentato uno *switching* prescrittivo leggermente superiore da generico a brand, in particolare per categorie di farmaci rispetto alle quali può esserci una percezione maggiormente rilevante degli aspetti di sicurezza della terapia, sia da parte del medico che da parte del paziente: il fenomeno, infatti, si verifica soprattutto per i diuretici o per l'aspirina a basse dosi, trattamenti notoriamente soggetti a più effetti collaterali di varia intensità che, a fronte della percezione individuale degli stessi da parte del paziente, possono portare ad una modifica del comportamento prescrittivo del medico.

In pratica, è sempre più in crescita la popolazione che utilizza in prima battuta l'equivalente/generico in quanto farmaco prescritto dal medico. Il fenomeno del cambiamento di prescrizione da generico a brand avviene invece solo per categorie di prodotti che, pur essendo di uso consolidato nella clinica, presentano profili di scarsa maneggevolezza, ma si tratta comunque di fenomeni la cui incidenza è andata diminuendo e che riguardano una popolazione sempre più ridotta.

Sia tra gli operatori sanitari che tra i pazienti esiste ancora una percentuale non trascurabile di popolazione che esprime una diffidenza verso gli equivalenti/generici, e per questo motivo la **SIMG** ha giustamente diffuso, in un **Position Paper**, una raccomandazione che, già condivisa dai Dirigenti Ospedalieri Internisti (**FADOI**) e dalla Società Italiana di

Farmacologia (SIF) riteniamo opportuno riportare integralmente alla platea dei Cardiologi :

“ I farmaci equivalenti, chiamati comunemente generici, sono farmaci di uso consolidato, essendo in uso clinico da almeno due decenni. La crescente disponibilità di nuovi equivalenti dipende dalla durata della copertura brevettuale dei farmaci di riferimento (i così detti “farmaci di marca”); alla scadenza del brevetto è infatti possibile chiederne l’autorizzazione alla commercializzazione come equivalenti a seguito di procedure ben codificate.

Il farmaco di riferimento e gli equivalenti contengono lo stesso principio attivo, ottenuto per sintesi, ovvero tramite reazioni chimiche standardizzate e riproducibili. Poiché per i farmaci di riferimento è già disponibile un’ampia documentazione di efficacia clinica e di sicurezza, acquisita grazie all’uso pluriennale del farmaco nella pratica clinica quotidiana, il farmaco equivalente (ovviamente con la stessa composizione qualitativa e quantitativa in termini di principio attivo) dovrà unicamente dimostrare di essere “bioequivalente” rispetto al farmaco di riferimento. Si deve cioè dimostrare che le differenze di comportamento tra i due farmaci nell’organismo (sostanzialmente i parametri rilevanti per il profilo farmacocinetico, cioè il tempo di assorbimento e la concentrazione massima raggiunta) non sono diversi rispetto all’ intervallo di variabilità ritenuto internazionalmente compatibile con la bioequivalenza e quindi con la loro equivalenza terapeutica. Come per qualsiasi altro farmaco, i controlli sugli equivalenti sono rigorosi e continui e per quei farmaci con basso indice terapeutico (antiepilettici, anticoagulanti orali, antiaritmici e altri), gli intervalli per i criteri di bioequivalenza sono più stretti.

Nessun medicinale, di marca o equivalente, può essere immesso in commercio in Europa senza l’autorizzazione da parte di una Autorità Regolatoria Nazionale (nel nostro caso l’AIFA) o Europea (l’Agenzia Europea dei Medicinali, EMA); ciò a garanzia della qualità del farmaco per tutti i cittadini/pazienti europei. Quindi, i farmaci equivalenti disponibili in Italia sono autorizzati, prescritti e utilizzati anche in altri Paesi Europei. La letteratura scientifica più recente ha escluso problemi significativi nel passaggio da un equivalente ad un altro. Numerosi studi retrospettivi hanno invece chiaramente indicato che la sostituzione multipla da un generico all’altro può aumentare il rischio di errori e ridurre l’aderenza alla terapia. Esistono particolari popolazioni di pazienti per le quali occorre mettere in atto misure per limitare il rischio di errori nell’assunzione dei farmaci e per favorire l’aderenza alla terapia prescritta dal medico. Evidenze scientifiche indicano che i pazienti anziani politrattati sono tra le popolazioni a maggiore

rischio di errore nell'assunzione dei farmaci e suggeriscono che in questi pazienti dispensare sempre lo stesso farmaco, equivalente o non, contribuisce a migliorare l'aderenza terapeutica. I livelli di prescrizione e di utilizzo di medicinali equivalenti sono progressivamente cresciuti in Italia nel corso degli ultimi anni: permangono ancora differenze significative rispetto a quasi tutti gli altri Stati europei (Germania, Regno Unito) o extraeuropei (Stati Uniti, Canada) e una inspiegabile variabilità interregionale. In conclusione, ancora oggi troppi operatori sanitari e troppi pazienti considerano, per mancanza di una corretta informazione, gli equivalenti farmaci inferiori a quelli di riferimento in termini di efficacia clinica, tollerabilità e, addirittura, di qualità. Ciò, ovviamente, è del tutto falso; l'esperienza nell' uso clinico quotidiano, i dati provenienti dalla letteratura scientifica, la qualità dei percorsi autorizzativi e dei controlli da parte delle autorità regolatorie deve rassicurare sanitari e pazienti sulla loro sovrapponibilità in termini di qualità, efficacia e sicurezza. “ Infine, *last but not least*, in un sistema sanitario in cui le risorse non sono illimitate, il ricorso ad un maggiore utilizzo di farmaci a brevetto scaduto dovrebbe costituire quasi un obbligo sostanziale e soprattutto una “norma” etica.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

Agenzia Italiana del Farmaco. Guida AIFA: “Medicinali Equivalenti: qualità, sicurezza ed efficacia”. Dicembre 2015. http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/medicinali_equivalenti-qualita_sicurezza_efficacia.pdf [ultimo accesso 17 dicembre 2018].

Manzoli L, Flacco ME, Boccia S, et al. Generic versus brand-name drugs used in cardiovascular diseases. *Eur J Epidemiol* 2016;31:351-68.

Russo G., Bilato C I medicinali equivalenti: se li conosci non li eviti. *G Ital Cardiol* 2019;20(2):66-72

Studio EQUIPE: SIMG(Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie); Firenze, 2019

2. ARITMOLOGIA

- La cardioversione della Fibrillazione Atriale: quando e a chi la c.v.elettrica, quando e a chi quella farmacologica **MICHELE SANTORO (Vallo della Lucania)**
- Fibrillazione Atriale e S,C. A. quando, chi e come scoagulare, tra vecchi e nuovi anticoagulanti **GEROLAMO SIBILIO (Pozzuoli)**
- Il punto sulla Sindrome del QT lungo **GIUSEPPE MASCIA (Genova)**
- Il Pacemaker che cosa è, quando utilizzarlo quando e come controllarlo **FRANCESCO GIORDANO (Vallo della Lucania)**

LA CARADIOVERSIONE DELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE: QUANDO E A CHI QUELLA ELETTRICA, QUANDO E A CHI QUELLA FARMACOLOGICA

Michele Santoro

S.C. Cardiologia Ospedale San Luca Vallo della Lucania

Il cuore, se condizionato da un ritmo disorganizzato e irregolare si trova in una condizione molto delicata, la **fibrillazione atriale**, ma una **terapia adeguata** e tempestiva, può aiutare il paziente a limitarne l'impatto e ad essere riportato ad una condizione di normalità.

Il **trattamento della fibrillazione atriale**, a seconda delle condizioni del paziente e delle opportune verifiche mediche, può avvenire in diverse modalità. La **terapia della fibrillazione atriale** può essere sia farmacologica - che chirurgica. Prima di stabilire **come si cura la fibrillazione atriale**, si procede ad una valutazione attenta del paziente che tiene conto del tipo di aritmia, del livello di gravità e dell'eventuale concomitanza con altre patologie cardiache.

A seconda della gravità, della durata e della modalità in cui si manifesta, la fibrillazione atriale si distingue in diverse tipologie. Per "parossistica" si intende una forma improvvisa di aritmia e tende a fermarsi da sola. Ha un carattere transitorio, cioè a intermittenza, e può risolversi anche nell'arco di una settimana. Si distingue inoltre per una altissima frequenza: nei casi di fibrillazione atriale parossistica, il battito raggiunge un valore superiore a 140 battiti per minuto, contro la normale frequenza che si attesta tra i 60 e 100 battiti al minuto. Anche se la fibrillazione parossistica può rientrare da sola, è bene consultare comunque uno specialista, un aritmologo per la precisione, perché intervenire in ritardo può esporre a rischi e rendere più difficili le cure.

Esiste la possibilità di **trattare la fibrillazione atriale con terapia farmacologica** la quale include farmaci antiaritmici, betabloccanti, calcioantagonisti, anticoagulanti (quest'ultimi hanno l'effetto di allontanare il pericolo di ictus cerebrale), capaci di mantenere il ritmo cardiaco nella normalità. Vengono infatti impiegati farmaci antiaritmici in grado di modificare l'attività elettrica del cuore, determinata dagli ioni e la sua risposta agli stimoli, in modo da prevenire o interrompere le aritmie. Altre volte il **trattamento della fibrillazione atriale** deve avvenire a base di farmaci diluenti del sangue (anticoagulanti) che riducono il rischio di coagulazione del sangue, abbattendo la probabilità che si verifichi un ictus cerebrale. In presenza di altri fattori di rischio (ipertensione, diabete mellito, scompenso cardiaco, età) i farmaci anticoagulanti saranno prescritti per tutta

la vita.
In alcuni rari casi, se il rischio di ictus è molto basso o se gli episodi di fibrillazione atriale sono scomparsi del tutto, allora può essere possibile interrompere l'assunzione di farmaci.
La decisione su **cosa fare in caso di fibrillazione atriale** e quale farmaco sia il più appropriato per il paziente sarà presa a seguito di una discussione con lo specialista che valuterà il rischio individuale di ictus e il rischio di sanguinamento con il farmaco.
Quando la terapia farmacologica risulta inefficace, la **fibrillazione atriale prevede un intervento** che oggi può essere eseguito con tecniche avanzate e mininvasive che vanno a ripristinare il ritmo cardiaco regolare.

Cardioversione per il trattamento della fibrillazione atriale

Per interrompere la fibrillazione atriale, si esegue la cardioversione elettrica o farmacologica.
La **cardioversione farmacologica della fibrillazione atriale** impiega farmaci che agiscono modificando le proprietà elettriche del cuore per ridurre i focolai che danno origine ad attività irregolare e facilitano il ritorno al ritmo regolare.
Nella cardioversione elettrica l'aritmologo, attraverso delle scosse elettriche, prova in sostanza a resettare il ritmo cardiaco e a farlo ripartire in maniera regolare.

Da un punto di vista tecnico, la **cardioversione elettrica della fibrillazione atriale** consiste nell'applicazione transtoracica di corrente continua sincronizzata con l'attività elettrica del cuore.
La **cardioversione elettrica per fibrillazione atriale** è la metodica più efficace: le percentuali di successo sono comprese tra il 70 e il 99% dei casi. Questo dipende da diversi fattori, quali le caratteristiche dei pazienti e la forma d'onda utilizzata per lo shock.
Le variabili cliniche che possono influenzare il risultato della cardioversione elettrica sono: durata della fibrillazione atriale, la presenza di altre cardiopatie, le dimensioni dell'atrio sinistro, la proteina C reattiva ad alta sensibilità e la sindrome delle apnee notturne.
Alla cardioversione elettrica sono candidati i seguenti pazienti:

- pazienti con fibrillazione atriale persistente associata a grave compromissione emodinamica, per la quale non è sufficiente la cardioversione farmacologica
- pazienti con fibrillazione atriale persistente di durata superiore ai sette giorni, nei quali si ritenga indicato il ripristino del ritmo sinusale

- pazienti con fibrillazione atriale persistente di durata inferiore a sette giorni, in alternativa al trattamento farmacologico
- pazienti con frequenza cardiaca particolarmente elevata con sintomi gravi
- pazienti in trattamento cronico con farmaci antiaritmici

La cardioversione elettrica si svolge in ambiente ospedaliero e impiega piastre speciali che si applicano sul torace, una davanti e l'altra dietro (o in alternativa, entrambe le piastre si applicano anteriormente). Le piastre sono collegate a un defibrillatore esterno per mezzo di un cavo. Il defibrillatore permette al cardiologo di monitorare continuamente il ritmo cardiaco e di erogare lo shock elettrico per ripristinare il normale ritmo cardiaco. Prima di eseguire la cardioversione elettrica, si valuta il rischio formazione di coaguli e si opta per l'anticoagulante più appropriato. Nei pazienti con fibrillazione atriale la cardioversione elettrica deve essere eseguita solo quando il flusso sanguigno è regolare per ridurre il rischio di tromboembolie: in genere servono 3-4 settimane. Al contrario, nei pazienti in cui l'aritmia è comparsa da meno di 48 ore, la cardioversione elettrica può essere eseguita senza anticoagulazione preventiva, in quanto i coaguli hanno bisogno di più tempo per formarsi. Oltre alla **cardioversione della fibrillazione atriale**, è possibile procedere all'impianto di un pacemaker, specie nei pazienti che presentano la malattia del nodo del seno (quando cioè la struttura anatomica che genera gli impulsi elettrici del cuore non funziona a dovere). Il pacemaker è un dispositivo inserito nel torace, finalizzato a regolare o a stimolare il ritmo cardiaco, in particolare modificando quelle condizioni di bradicardia (battito lento) generate da:

- Disfunzione del nodo del seno
- Blocco atrio-ventricolare
- Blocco di branca

Nei casi in cui invece il ritmo del cuore è troppo veloce, per il trattamento della fibrillazione atriale potrebbe essere impiantato un defibrillatore tramite intervento.

Il defibrillatore impiantabile è un dispositivo inserito nel torace ed è principalmente rivolto a quei pazienti che soffrono di forme sostenute di tachicardia ventricolare o che abbiano già avuto episodi di arresto cardiaco.

Il defibrillatore impiantabile consente a questi pazienti di guardare con maggior tranquillità ad eventuali episodi di tachicardia, e di vedere incrementate le loro opportunità di sopravvivenza. Il defibrillatore è usato

utilmente anche in alcuni pazienti con pregresso infarto e varie forme di cardiomiopatia. Va però precisato che non tutti i pazienti con aritmie tachicardiche hanno necessità di questo dispositivo.

Cardioversione elettrica esterna

Che cos'è la cardioversione elettrica esterna?

La **cardioversione elettrica esterna** è una procedura in grado di interrompere **aritmie cardiache** eseguendo una sorta di **"reset" dell'impianto elettrico del cuore**. Può essere eseguita come procedura programmata o in fase di urgenza/emergenza.

Come funziona la cardioversione elettrica esterna?

La cardioversione elettrica viene eseguita sia in elezione (procedura programmata) sia in urgenza/emergenza per trattare aritmie mal tollerate dal paziente dal punto di vista emodinamico e che possono provocare riduzioni della performance cardiaca, situazione che può condizionare ipotensione, mancanza di fiato, angina pectoris o sincope. **Lo shock elettrico sincronizzato viene erogato attraverso la parete toracica tramite delle piastre collegate a un defibrillatore esterno**; tali piastre possono essere manuali (posizionate dall'operatore al momento dell'esecuzione) o adesive e vengono generalmente posizionate a livello del torace e della schiena.

Come avviene la procedura?

Viene eseguita in **sedazione profonda** (ovvero il paziente viene addormentato, ma mantiene funzioni vitali autonome e pertanto non richiede supporto ventilatorio meccanico). Al paziente viene erogata una scossa elettrica che attraversa il cuore e ne attiva tutte le cellule simultaneamente, provocando nella quasi totalità dei casi un arresto dell'aritmia e il **ripristino del normale ritmo sinusale**.

La procedura viene sempre eseguita in ambito ospedaliero nelle sale attrezzate di elettrofisiologia, sotto il controllo di un'equipe composta da un cardiologo, un anestesista e un infermiere. Tutti i parametri vitali sono controllati prima, durante e dopo l'erogazione dello shock.

L'esecuzione della procedura, se l'origine dell'aritmia è superiore alle 72 ore o ignota, è subordinata all'esito di un ecocardiogramma transesofageo, che serve a escludere l'eventuale presenza di trombi all'interno delle cavità cardiache (evenienza il cui rischio risulta essere aumentato in tutti i pazienti affetti da aritmie cardiache).

Al termine della procedura, una volta ripristinato il normale ritmo cardiaco, il paziente viene mantenuto monitorizzato per alcune ore al fine di valutare

la stabilità del ritmo. La procedura richiede il ricovero ospedaliero e una notte di degenza.

La cardioversione elettrica esterna è dolorosa o pericolosa?

La procedura è generalmente molto **ben tollerata** in quanto si svolge in sedazione profonda.

Chi può effettuare il trattamento?

Tutti i pazienti affetti da **aritmie cardiache** recentemente insorte, non databili ma al primo episodio o per le quali sia stata esclusa la strategia ablativa possono essere sottoposti a cardioversione elettrica

La cardioversione elettrica (CVE) è una procedura terapeutica utilizzata per il ripristino del normale ritmo cardiaco nei pazienti affetti da fibrillazione, flutter o tachicardia atriale nei quali è stata tentata, senza efficacia, la cardioversione farmacologica.

Aritmie cardiache e i danni al muscolo miocardico

Il riscontro di tali aritmie è frequentemente associato a sintomi quali palpitazioni, dispnea, astenia o vertigini che portano il paziente a recarsi in **Pronto Soccorso**; attraverso l'ECG avviene la diagnosi della tachiaritmia.

L'elevata frequenza cardiaca provocata da queste aritmie è dannosa per il muscolo miocardico in quanto, se persistente, può portare ad un decremento della funzionalità contrattile, ovvero la riduzione della frazione di eiezione (FE).

In caso di fibrillazione atriale, l'assenza di una contrattilità efficace negli atri provoca una **circolazione anomala del sangue nelle cavità cardiache**, in particolare, nelle aritmie superiori alle 48 ore si può verificare la formazione di trombi in alcune parti dell'atrio (auricola); i trombi, successivamente alla ripresa della contrattilità atriale, potrebbero potenzialmente frammentarsi e disseminarsi nel circolo arterioso causando ictus o embolie.

Per questo motivo l'anamnesi accurata sulla tempistica di comparsa dei sintomi, gioca un ruolo decisivo sulla strategia terapeutica da adottare; se trascorrono oltre 48 ore dall'inizio della sintomatologia è obbligatorio intraprendere un periodo di terapia anticoagulante al termine del quale è possibile effettuare la **cardioversione elettrica (CVE)** in sicurezza, riducendo al minimo i rischi cardioembolici.

Molto spesso, per diminuire il rischio di recidive, il cardiologo prescrive una terapia anti-aritmica anche dopo il ripristino del ritmo sinusale.

Esecuzione della Cardioversione Elettrica

La **cardioversione elettrica** programmata è una procedura che solitamente richiede un regime di ricovero in Day Hospital. Prima di effettuare la cardioversione elettrica il cardiologo informa il paziente sulla procedura e, successivamente alla firma del consenso informato, inizia la preparazione.

Al fine di evitare le percezioni dolorose dovute alla scarica elettrica, si procede con la sedazione profonda attraverso boli endovenosi di ipnoinducenti; talvolta, per l'utilizzo specifico di tali farmaci, viene richiesta la presenza dell'anestesista.

L'esecuzione della CVE prevede l'erogazione (a mezzo di un defibrillatore) di una **scarica elettrica bifasica**, attraverso due placche metalliche adesive posizionate sul torace del paziente; come da indicazioni IRC, la posizione prevista di tali placche è la sottoclaveare destra - apicale sinistra oppure la antero - posteriore.

Una volta accertata la sedazione, il cardiologo, in base al peso del paziente seleziona la quantità di energia necessaria (1-2 Joule/Kg) e sincronizza l'erogazione dello shock con l'ECG sul picco R; quest'ultimo passaggio è di estrema importanza, poiché se la scarica avviene sull'onda T può innescare un'aritmia maligna.

Dopo aver verificato la stabilità dei parametri vitali quali PA e SPO2 il medico procede con lo shock; se il ripristino del ritmo sinusale non avviene alla prima scarica, si possono ripetere fino a 3 shock, aumentando progressivamente i Joule.

Il passaggio di corrente elettrica determina una contrazione immediata di tutte le cellule miocardiche resettando i circuiti anomali e permettendo il ripristino del ritmo sinusale.

Solitamente il ripristino del normale ritmo cardiaco si ha nel 75-90% dei casi nelle fibrillazioni atriali di recente insorgenza e nel 90-100% in caso di flutter. A tal punto, si procede con il risveglio del paziente monitorando i parametri vitali.

A causa degli effetti residui dei farmaci utilizzati per la sedazione, ai pazienti viene vietata per 24 ore la guida di veicoli e, dopo un'osservazione di qualche ora, il paziente può essere dimesso.

Responsabilità dell'infermiere nella Cardioversione Elettrica

La preparazione del paziente alla cardioversione elettrica è una parte molto importante la cui responsabilità spetta all'infermiere.

Alla presa in carico del paziente ci si accerta di eventuali allergie a farmaci e lo si invita a rimuovere protesi mobili ed oggetti metallici. Dopo averlo fatto adagiare supino sul letto si effettua (se necessario) la tricotomia delle zone in cui andranno posizionati gli elettrodi di monitoraggio e le placche del defibrillatore.

Si procede quindi al monitoraggio dei parametri vitali e all'esecuzione dell'ECG a 12 derivazioni per documentare l'aritmia.

L'infermiere reperisce un accesso venoso di buon calibro e applica le piastre adesive collegandole al monitor/defibrillatore in modalità manuale e sincrono sull'onda R.

A questo punto può avvenire la sedazione del paziente; il medico effettua la sedazione profonda attraverso l'infusione di farmaci ipnoinducenti, monitorando costantemente i parametri vitali e lo stato di coscienza.

Appena il medico accerta la mancanza di risposta agli stimoli dolorosi, può avvenire l'erogazione dello shock, contemporaneamente l'infermiere deve avviare la registrazione dell'ECG a 12 derivazioni in modo da documentare il passaggio dall'aritmia al ritmo sinusale.

Nel momento dell'erogazione dello shock è d'obbligo osservare le norme di sicurezza per gli operatori, mantenendosi a distanza dal paziente e allontanando fonti infiammabili. Appena accertato il ripristino del ritmo sinusale, il medico e l'infermiere assistono il paziente fino al completo risveglio monitorando i parametri vitali.

Prima della dimissione è opportuno ripetere un ECG per verificare la persistenza del ritmo sinusale, inoltre è compito dell'infermiere ricordare al paziente di non guidare veicoli o fare lavori che richiedano concentrazione particolare per le successive 24 ore.

Cardioversione

La **cardioversione** è una procedura medica che viene eseguita allo scopo di ripristinare il normale ritmo cardiaco (il cosiddetto *ritmo sinusale*) nei soggetti affetti da determinate tipologie di aritmia cardiaca.

Esistono due tipologie di cardioversione:

- elettrica
- farmacologica.

La **cardioversione elettrica** viene effettuato ricorrendo a un particolare strumento che eroga delle scariche elettriche sincronizzate, ovvero un defibrillatore esterno dotato di piastre manuali, che vengono posizionate da un operatore al momento dell'erogazione, oppure di piastre adesive che vengono solitamente poste a livello del torace e della schiena; la cardioversione elettrica può essere eseguita sia come procedura programmata, sia come procedura d'urgenza.

La cardioversione non deve essere confusa con la defibrillazione, anche se le due procedure hanno punti in comune. La defibrillazione è un intervento che ha sempre carattere d'urgenza (solitamente vi si ricorre in caso di fibrillazione e tachicardia ventricolari insorte in modo molto rapido e che hanno causato un arresto cardiaco) e che viene messo in atto per far "ripartire il cuore"; le scariche elettriche erogate in caso di defibrillazione

sono poi più intense rispetto a quelle utilizzate nella cardioversione che è una procedura generalmente programmata e il cui scopo è quello di “riaggiustare” il ritmo sinusale.

La **cardioversione farmacologica** è invece una procedura che si avvale dei cosiddetti farmaci antiaritmici che possono essere somministrati per via endovenosa o per via orale.

Quando si ricorre alla cardioversione?

Di norma si ricorre alla cardioversione nel caso di fibrillazione atriale, flutter atriale (una forma di aritmia sopraventricolare), tachicardia sopraventricolare (parossistica e no) e tachicardia ventricolare con polso (vedasi l'articolo *Tachicardia* per i dettagli). Di norma la procedura di cardioversione viene programmata con largo anticipo così da permettere allo specialista di richiedere tutti gli accertamenti clinici che ritiene opportuni.

La valutazione sulla scelta della tipologia di cardioversione (elettrica o farmacologica) da effettuare è di stretta competenza del cardiologo che deciderà in base a vari criteri (gravità della patologia, condizioni generali di salute, età ecc.). Se lo specialista ritiene che non vi siano particolari problemi nell'adottare l'una o l'altra forma, starà al paziente decidere quale preferire; spesso i pazienti optano per la cardioversione farmacologica probabilmente perché la ritengono meno pericolosa e meno dolorosa.

Cardioversione farmacologica

Questa forma prevede la somministrazione di farmaci antiaritmici; questi non sono tutti uguali perché differiscono nel meccanismo d'azione. Ne esistono cinque classi. I vari meccanismi d'azione di questi farmaci, classe per classe, sono dettagliatamente descritti nel nostro articolo *Antiaritmici* al quale rimandiamo; qui ci limitiamo a ricordare alcuni dei principi attivi più noti: amiodarone, digossina.

Una volta somministrato il farmaco si eseguiranno controlli elettrocardiografici per verificare che la risposta al trattamento sia idonea. Se non si riscontrano problemi, il cardiologo stilerà un piano di mantenimento; se la terapia di mantenimento è ben tollerata può essere effettuata vita natural durante; se invece, l'assunzione continuativa del principio attivo antiaritmico dovesse creare disturbi di vario tipo, la cura deve essere interrotta ed eventualmente sostituita.

La cardioversione elettrica

è una procedura più complessa di quella farmacologica. Deve essere eseguita in anestesia generale. Una volta sedato il paziente si procede con l'erogazione delle scariche elettriche tramite il defibrillatore collegato al paziente tramite degli elettrodi. L'intensità delle scariche elettrica è decisa

dal cardiologo e dipende essenzialmente dal tipo e della gravità del disturbo cardiaco. Durante l'erogazione delle scosse elettriche il paziente è continuamente monitorato con un apparecchio elettrocardiografico; grazie a questo monitoraggio il cardiologo controlla l'evoluzione del trattamento e può, a seconda della risposta, apportare eventuali modifiche al livello di intensità delle scariche.

L'intervento non dura moltissimo tempo; di norma bastano pochi minuti. Se non insorgono complicazioni non è necessario un ricovero ospedaliero, anche se il paziente non verrà dimesso immediatamente perché è opportuno monitorarlo una o due ore.

Al paziente verranno poi somministrati dei farmaci anticoagulanti (questo a prescindere dal fatto che prima dell'intervento il cuore presentasse o no dei coaguli sanguigni al proprio interno).

Di norma vengono prescritti anche dei farmaci antiaritmici sia a scopo preventivo sia per consolidare gli effetti ottenuti con la cardioversione elettrica. Spetta al cardiologo decidere se e quando sospendere questa terapia farmacologica.

Come tutte le procedure mediche anche la cardioversione non è esente da rischi. Potrebbero verificarsi distacchi di coaguli sanguigni (per questo di norma si somministrano farmaci anticoagulanti), anomalie del ritmo (l'eventualità è rara, ma può succedere che si rimedi a un determinato tipo di anomalia e se ne generi un'altra diversa), ipotensione arteriosa (di solito questo problema ha carattere transitorio).

Un inconveniente della cardioversione elettrica è rappresentato dalle bruciature sulla pelle causate dagli elettrodi che trasmettono le scariche elettriche.

FIBRILLAZIONE ATRIALE E SCA: QUANDO, CHI E COME SCOAGULARE

**G. Sibilio, L. Cavuto, L. Ioffredo, M. Aversa, G. Ambrosio,
P. Tommasini, M. Polimeno, S. Messina, G. Asile*, M. Boccalatte,
G. Tagliamonte**

*U.O. Utic-Cardiologia con Emodinamica P.O. S. Maria delle Grazie –
Pozzuoli ASL Na2 Nord *Università Federico II*

Introduzione

L'incidenza della fibrillazione atriale (FA) nel contesto dei pazienti con Sindrome Coronarica Acuta (SCA), sottoposti ad angioplastica coronarica (PCI), varia dal 2% al 23%. Di converso, viene stimato che il 10-15% dei pazienti con FA è sottoposto a PCI per una SCA.

In studi osservazionali la presenza di FA nelle SCA si associa sovente alla somministrazione di un'inappropriata terapia anti-trombotica, con un *outcome* peggiore, in termini di eventi avversi, nel confronto con i pazienti con SCA in assenza di FA.

La terapia antitrombotica ottimale nei pazienti con FA, sottoposti a PCI rappresenta una *sfida* giornaliera per il clinico.

I pazienti con FA sottoposti a PCI teoricamente dovrebbero assumere un trattamento farmacologico che comprende la somministrazione di un anticoagulante orale (OAC), usando un'antagonista della vitamina K (VKA) oppure un'anticoagulante orale non-VKA (NOAC), quale dabigatran, rivaroxaban, apixaban ed edoxaban, al fine di prevenire le complicanze cardioemboliche della FA (quali gli attacchi ischemici transitori, gli *stroke* e l'embolia sistemica).

In associazione a tale trattamento farmacologico, una doppia terapia (DAPT) con aspirina ed un inibitore del P2Y12 (clopidogrel, prasugrel o ticagrelor), è il trattamento farmacologico raccomandato per ridurre le complicazioni trombotiche (trombosi dello stent ed altre manifestazioni aterotrombotiche).

La combinazione di OAC e DAPT, definita tipicamente come “triplice terapia” (TAT) antitrombotica, è la terapia ideale, ma incrementa significativamente il rischio di sanguinamenti maggiori, con la necessità di definire strategie anti-trombotiche, associate ad un ridotto rischio emorragico, mantenendo un elevato profilo di efficacia, nei pazienti con FA sottoposti a PCI.

E' stata recentemente proposta una “duplice terapia” antitrombotica (DAT), che include invece l'associazione di un OAC (preferibilmente un NOAC) e di un inibitore del recettore P2Y12 (in genere clopidogrel).

Trattamento dei pazienti con FA e SCA e PCI

Strategia farmacologica (duplice vs. triplice terapia antitrombotica)

Trials clinici randomizzati

Nei pazienti con SCA con ST non sopraslivellato (NSTEMI) l'evidenza sul trattamento dei pazienti sottoposti a PCI che richiedono terapia anticoagulante deriva dall'analisi dei sottogruppi di trials clinici randomizzati.

Il **WOEST** è un trial di piccole dimensioni (ha randomizzato 573 pazienti), ma citato da tutte le Linee-guida, in cui si confrontava un trattamento con DAT (VKA+ Clopidogrel) vs. una TAT (VKA + Aspirina + Clopidogrel) per un periodo di trattamento di 12 mesi.

Per quanto concerne l'*endpoint* primario, specificamente il sanguinamento TIMI ad 1 anno, si dimostrava inferiore con DAT vs TAT (HR 0.36, 95% CI 0.26-0.50). Per quanto concerne gli *endpoints* secondari, non si evidenziava alcuna differenza per infarto miocardico + *stroke* + rivascularizzazione del vaso *target*.

Un dato interessante era quello inerente la mortalità per tutte le cause, che si mostrava più bassa con DAT vs TAT ad 1 anno (HR 0.30,95%; CI 0.16-0.93).

La popolazione affetta da NSTEMI era circa il 50% del campione.

Questo *trial*, che non ha la potenza statistica per definire gli *outcomes* ischemici, ha suggerito una maggiore *safety* ed una simile efficacia con DAT (VKA + Clopidogrel) vs. TAT.

Tale studio può essere considerato l'apripista dei futuri trials sulla DAT in cui viene utilizzato come anticoagulante un NOAC.

Il primo di questi studi, il **PIONEER AF-PCI**, ha arruolato 2124 pazienti (di cui il 53% aveva una SCA) e paragonava una DAT (rivaroxaban 15 mg/die + clopidogrel per 12 mesi), definita strategia *WOEST-like* vs. una TAT "*modificata*" (rivaroxaban 2.5 mg. bis in die + Aspirina + Clopidogrel per 1,6, 12 mesi), definita strategia *ATLAS-like* vs. una TAT (VKA + Aspirina + Clopidogrel per 1,6,12 mesi). (1) Veniva raggiunto l'*endpoint* primario, con evidenza di riduzione del sanguinamento clinicamente significativo con DAT (HR 0.59,95%, CI 0.47-0.76) o con TAT "*modificata*" (HR 0.63, 95% CI 0.50-0.80) vs TAT.

Non vi era alcuna differenza nell'*endpoint* composito secondario costituito da morte cardiovascolare + infarto del miocardio + *stroke*.

La mortalità per tutte le cause + la riospedalizzazione erano inferiori con la DAT (HR 0.79, CI 0.69- 0.94) o con la TAT “*modificata*” (HR 0.75, CI 0.62-0.90) vs. la TAT.

Il **RE-DUAL PCI** è uno studio che ha randomizzato 2725 pazienti (il 50% dei quali avevano una SCA) ad una TAT (VKA +Aspirina + Clopidogrel) fino a 3 mesi vs. una DAT (dabigatran 110 mg o 150 mg bis in die + clopidogrel o ticagrelor). (2)

I sanguinamenti maggiori o non maggiori, ma clinicamente rilevanti, che rappresentavano l'*endpoint* primario, erano ridotti nei pazienti in DAT con dabigatran al dosaggio di 110 mg (HR 0.52, 95% CI 0.42-0.63) o in DAT con dabigatran al dosaggio di 150 mg (HR 0.72, 95% CI 0.58-0.88) vs. TAT.

Non vi era invece alcuna differenza negli *endpoint* secondari (infarto del miocardio + *stroke* + embolia sistemica, morte, rivascolarizzazione non programmata).

Nel *trial* **RE-DUAL PCI** il rischio di infarto miocardico o trombosi dello stent era maggiore numericamente con l'utilizzo di dabigatran 110 mg ma non con dabigatran 150 mg.

Questo studio, in cui è importante rimarcare che circa il 12% dei pazienti era in terapia con ticagrelor, non chiariva tuttavia se l'effetto positivo sui sanguinamenti fosse dovuto all'utilizzo del NOAC (specificamente il dabigatran) o alla precoce sospensione dell'aspirina.

A marzo 2019 sono stati pubblicati su *The New England of Medicine* i risultati del *trial* **AUGUSTUS**, disegnato per confermare la *safety* dei NOAC e dare risposte ai suddetti quesiti, nell'ambito del *setting* clinico di pazienti con FANV che avevano una SCA o erano sottoposti ad una PCI. (3) Lo studio **AUGUSTUS** su un campione di 4614 pazienti (di cui il 37% aveva una SCA) ha randomizzato pazienti con una FA che avevano avuto una SCA o erano stati sottoposti a PCI con stent nei precedenti 14 giorni, con un disegno, più complesso, multifattoriale 2x2 che confrontava DAT con NOAC (Apixaban) vs DAT con OAC (VKA) e TAT con NOAC (Apixaban) vs TAT con OAC (VKA).

Nello specifico il disegno dello studio prevedeva

- DAT1 (Apixaban 5 mg. bis in die + Clopidogrel o Ticagrelor o Prasugrel) vs.
- DAT 2 (VKA + Clopidogrel o Ticagrelor o Prasugrel) vs.
- TAT1 (Apixaban 5 mg. bis in die + Aspirina + Clopidogrel o Ticagrelor o Prasugrel) vs.
- TAT2 (VKA + Aspirina + Clopidogrel o Ticagrelor o Prasugrel)

I sanguinamenti maggiori o non maggiori ma clinicamente rilevanti (*endpoint* primario) erano ridotti con la strategia DAT1 (HR 0.69, 95% CI 0.58-0.81) vs gli altri regimi terapeutici. La morte + l'ospedalizzazione

(*endpoint* secondari) erano più bassi con apixaban (HR 0.83, 95% CI 0.74-0.93). Non si evidenziava alcuna differenza con l'utilizzo dell'aspirina, che, per altro, aumentava i sanguinamenti.

Lo studio Augustus ha avuto il merito di definire, senza alcun dubbio, la superiorità dei NOACs rispetto all'AVK, in termini di *safety*.

E' da rimarcare che nel *trial* AUGUSTUS circa il 23% dei pazienti arruolati con SCA erano trattati con terapia medica. In questi pazienti l'apixaban ha ridotto gli eventi emorragici nei confronti con VKA e la morte o l'ospedalizzazione, senza differenze significative in mortalità e negli eventi ischemici. L'aspirina vs placebo determinava – come già precedentemente sottolineato- un forte *trend* di incremento di eventi emorragici, senza alcuna differenza significativa nella mortalità, nell'ospedalizzazione o negli eventi ischemici.

L'ultimo studio in ordine cronologico, l'ENTRUST AF PCI, con l'utilizzo di edoxaban, arruolava 1506 pazienti con FA e SCA o cardiopatia ischemica stabile, mettendo a confronto una DAT (edoxaban 60 mg + Clopidogrel o Ticagrelor o Prasugrel) vs una TAT (VKA + Aspirina + Clopidogrel o Ticagrelor o Prasugrel). (4)

Il 52% dei pazienti aveva una SCA.

I sanguinamenti maggiori o quelli non maggiori, clinicamente rilevanti (*endpoint* primario comune a tutti i suddescritti *trials* con i NOACs) erano non inferiori tra DAT o TAT (HR 0.83, 95% CI 0.65-1.05, $P_{\leq} 0,0010$ per la non inferiorità). Gli *endpoint* secondari (morte cardiovascolare + *stroke* + infarto miocardico + trombosi dello stent) non hanno mostrato differenze significative tra DAT e TAT.

Complessivamente i *trials* supportano l'evidenza che i NOACs sono superiori a VKA in termini di *safety* (cioè più basso rischio di sanguinamenti), ma erano sottodimensionati, in termini statistici, per valutare l'*efficacy* cioè gli *outcomes* ischemici.

Malgrado alcune eterogeneità, i *trials* clinici randomizzati avevano in comune:

- incluso una proporzione di pazienti con SCA sottoposti a PCI (37-53%), nonostante i pazienti a rischio molto alto (es. quelli con trombosi dello stent o con una PCI "complessa") erano sottorappresentati
- utilizzato una TAT durante la PCI e fino alla randomizzazione (1-14 giorni dopo la PCI)
- il clopidogrel come inibitore del recettore P2Y12 più utilizzato (complessivamente > 90%)
- riportato una riduzione significativa dei sanguinamenti maggiori e clinicamente significativi

Meta-analisi dei trials clinici randomizzati

Le meta-analisi hanno costantemente dimostrato una riduzione significativa dei sanguinamenti maggiori con DAT vs. TAT e con terapia anticoagulante con NOAC vs VKA (con una riduzione significativa delle emorragie cerebrali).

L'incidenza di *stroke* era simile nelle 2 strategie (NOAC e VKA), mentre l'incidenza dell'infarto miocardico e la trombosi dello stent erano numericamente più alti nella strategia con DAT vs. TAT.

In 2 recentissime meta-analisi, avente come oggetto il confronto tra DAT e TAT, la trombosi dello stent era aumentata in maniera statisticamente significativa in DAT (cioè senza aspirina) vs la TAT, con un *trend* per quanto riguarda il rischio di infarto miocardico. (8,9)

Complessivamente gli eventi avversi cardiovascolari maggiori e la mortalità erano simili nelle 2 strategie di trattamento, suggerendo, secondo molti autori, che il beneficio derivante dalla riduzione dei sanguinamenti maggiori e delle emorragie cerebrali era controbilanciato da un più alto rischio di eventi coronarici ischemici (principalmente correlati alla trombosi dello stent) con la strategia con DAT.

Linee-guida e Documenti di Consenso

Negli ultimi 10 anni si è progressivamente ridotta l'indicazione ad una lunga durata della TAT, che nelle linee guida ESC del 2010 prevedeva un trattamento di 6 mesi nei pazienti con SCA + FA/PCI (o addirittura di 12 mesi nel Documento di Consenso Nord-Americano, nei pazienti ad alto rischio di trombosi dello stent –specificamente DES- ed a basso rischio emorragico), con una graduale maggiore attenzione al contesto clinico (SCA o cardiopatia ischemica cronica), piuttosto che al tipo di stent impiantato.

In tale *setting* di pazienti (FANV + SCA o PCI) le Linee-guida europee sulla DAPT del 2017 avevano raccomandato una durata quanto più ridotta possibile di TAT con i dosaggi dei NOAC più bassi, efficaci nella prevenzione tromboembolica, testati nei *trials* registrativi (Classe IIa; livello di evidenza C) e proposto il rivaroxaban 15 mg/die (invece di 20 mg/die), in associazione con ASA e/o clopidogrel (Classe IIb; livello di evidenza B), sulla scorta dello studio PIONEER-AF PCI. (5)

Un successivo aggiornamento del 2018 delle Raccomandazioni dell'EHRA, sull'utilizzo dei NOAC nei pazienti con FA, ha privilegiato, in tale *setting* di pazienti, in doppia terapia, dabigatran 150 mg bis in die e, come valida alternativa dabigatran 110 mg bis in die e rivaroxaban 15 mg die, alla luce dei dati degli studi PIONEER-AF PCI e RE-DUAL PCI, creando, a nostro giudizio, un po' di confusione, sottolineando la possibilità dell'utilizzo del ticagrelor, al posto del clopidogrel, nella TAT nei primi 7 gg. dopo l'evento indice (in pratica durante la degenza intraospedaliera). (6)

E' opportuno rimarcare che l'utilizzo del ticagrelor è, al momento, controindicato in *tripla terapia*, dalle attuali Linee-guida europee sulla DAPT. (5)

L'Update dell'AHA/ACC/HRS sul trattamento dei pazienti con FA di gennaio 2019 ha preso atto dei risultati dei suddetti studi, raccomandando, con una Classe IIa, livello di evidenza B-R, nel setting di pazienti con FA e SCA e/o PCI, una duplice terapia (rivaroxaban 15 mg die o dabigatran 150 mg bis in die + clopidogrel), al fine ridurre gli eventi emorragici, nel confronto con la *tripla terapia*. (7)

Nel 2018 si sono succeduti dei Documenti di Consenso (EHRA e quello Nord Americano), in cui si registravano 2 differenti approcci nella indicazione della DAT e della TAT nel contesto delle SCA e delle SCAD con FA/PCI:

- quello nord-americano che riduceva di *default* la TAT al periodo di degenza ospedaliera –fino a 7 giorni- (con possibilità per i pazienti con elevato rischio ischemico di un prolungamento della TAT ad 1 mese)
- quello europeo che prevedeva una terapia per almeno 1 mese (fino a 3-6 mesi).

Nelle recenti linee-guida ESC (agosto 2019) sulla diagnosi ed il trattamento delle Sindromi Coronariche Croniche, la TAT, viene raccomandata per un periodo non superiore ad una settimana (Classe di raccomandazione IIa; LOE B) o per un periodo superiore (da 1 a 6 mesi), soltanto se il rischio trombotico (trombosi di stent) supera il rischio emorragico (Classe di raccomandazione IIa; LOE C).

Nelle recentissime Linee-guida (agosto 2020) sulla diagnosi ed il trattamento delle SCA con ST non sopraslivellato (NSTEMI) e in quelle sull'Update sulla diagnosi ed il trattamento della FA, nei pazienti con FA e SCA, con indicazione a concomitante terapia antiplastrinica, viene raccomandato l'utilizzo dei NOACs rispetto a VKA (Classe di Raccomandazione I; LOE A). (10,11)

Qualora vi sia una indicazione all'uso di VKA in combinazione con una terapia antiplastrinica, l'INR dovrebbe avere un target di 2.0-2.5 con un tempo in regime terapeutico (TTR) > 70% (Classe di Raccomandazione IIa; LOE B).

Nei pazienti ad alto rischio emorragico (HAS-BLED \geq 3) rivaroxaban 15 mg al dì e dabigatran 110 mg bis in die dovrebbero essere considerati, in preferenza rispettivamente a rivaroxaban 20 mg al dì e a dabigatran 150 mg bis in die, con la concomitante singola terapia antiplastrinica (SAPT) o DAPT, per ridurre il rischio emorragico (Classe di Raccomandazione IIa; LOE B).

Nei pazienti con FA e SCA sottoposti a procedura non complicata di PCI viene consigliata (Classe di raccomandazione I; LOE B) una precoce sospensione dell'ASA (≤ 7 giorni), continuando con una DAT (utilizzo preferenziale di clopidogrel) fino a 12 mesi, se il rischio di trombosi dello stent è basso oppure se il rischio di sanguinamento prevale sul rischio di trombosi dello stent, indipendentemente dal tipo stent utilizzato.

Qualora il rischio di trombosi dello stent sia prevalente su quello emorragico, dovrebbe essere presa in considerazione la TAT per un periodo maggiore di una settimana, ma non superiore ad un mese, specificando chiaramente il trattamento prescritto al paziente, all'atto della dimissione ospedaliera (Classe di Raccomandazione IIa; LOE C).

Qualunque sia la strategia utilizzata, la DAT (preferibilmente con clopidogrel) è raccomandata per 12 mesi dopo PCI in corso di SCA.

Nelle suddette Linee-guida, nei pazienti con FA e Sindrome Coronarica Cronica sottoposti a PCI viene confermata una durata massima della TAT di una settimana (Classe di Raccomandazione I; LOE B), nei pazienti a basso rischio di trombosi dello stent.

Qualora il rischio di trombosi dello stent sopravvanti il rischio emorragico, dovrebbe essere considerata una durata maggiore della TAT, fino ad una durata massima di un mese di terapia, specificando chiaramente al paziente il piano di trattamento prescritto alla dimissione ospedaliera (Classe di Raccomandazione IIa; LOE C).

La durata della DAT è di norma di 6 mesi, in tale *setting* di pazienti; successivamente il paziente continuerà ad assumere un NOAC.

In pratica, rispetto alle Linee-guida del 2019 sulle Sindromi Coronariche Croniche, viene raccomandata una riduzione della durata della TAT, che era precedentemente prevista fino a 6 mesi.

Secondo le Linee-guida del 2020, sulle SCA tipo NSTEMI, il rischio di trombosi dello stent comprende:

- il rischio dell'occorrenza di una trombosi dello stent
- il rischio di mortalità connesso alla trombosi dello stent.

I fattori di rischio trombotici per i pazienti con Sindromi Coronariche Croniche includono fattori clinico-anamnestici:

- diabete mellito in terapia
- pregresso infarto del miocardio e/o ricorrente infarto miocardico
- coronaropatia multivasale
- concomitante arteriopatia periferica
- prematura malattia coronarica (< 45 anni) o accelerata coronaropatia
- Insufficienza renale cronica (eGFR < 60 mL/min)
- presentazione clinica (SCA)

Risultano altresì importanti i seguenti "fattori" periprocedurali:

- stent del tronco comune
- sub-ottimale dilatazione dello stent
- lunghezza dello stent > 60 mm
- stenting in precedente stent
- dissezione residua dopo stenting
- stenting multivasale
- trattamento delle “biforcazioni” con impianto di 2 stent
- trattamento di occlusione totale cronica di una coronaria
- precedente trombosi dello stent nonostante adeguata terapia antitrombotica

Il rischio emorragico dei pazienti con FA può essere valutato con l’HAS-BLED score, con attenzione ai fattori di rischio modificabili.

I pazienti ad alto rischio (HAS-BLED \geq 3) dovrebbero effettuare nel follow-up più frequenti controlli clinici.

Bisogna sottolineare che il rischio di sanguinamento è dinamico e pertanto va rivalutato periodicamente.

Esistono ovviamente strategie per ridurre il rischio emorragico associato alla PCI, in tale setting di pazienti:

- accesso radiale come accesso vascolare di *default*
- utilizzo degli inibitori di pompa protonica
- non somministrazione di eparina non frazionata periprocedurale nei pazienti in trattamento con VKA e con INR > 2.5
- nei pazienti in terapia con NOACs, somministrazione di basse dosi di eparina parenterale, indipendentemente dall’ultima somministrazione dei NOACs
- pretrattamento con ASA ed utilizzo di inibitori P2Y12 ad anatomia nota o in presenza di STEMI
- inibitori della glicoproteina IIb/IIIa soltanto in caso di *bailout* o complicanze periprocedurali
- breve durata di combinata terapia antitrombotica
- utilizzo di clopidogrel.

E’ necessario rimarcare che il clopidogrel è stato utilizzato in oltre il 90% dei *trials* disponibili.

L’utilizzo di ticagrelor e prasugrel è gravato da un maggiore *rate* emorragico e dovrebbe essere evitato nei pazienti con SCA e FA.

Un precedente Documento di Consenso EHRA del 2018 suggeriva invece – come precedentemente sottolineato- la possibilità dell’utilizzo del ticagrelor per un breve periodo- fino a 7 gg- dopo una SCA (supportati dal fatto che il 12% della popolazione dello studio RE-DUAL PCI assumesse ticagrelor).

E’ importante ricordare che l’associazione di ticagrelor o prasugrel non è raccomandata, allo stato attuale, dalle Linee-guida ESC sulla DAPT, come

strategia di *default* in associazione agli OAC (Classe di Raccomandazione III; LOE C).

Nelle Lineeguida ESC del 2019 sulle Sindromi Coronariche Croniche viene riportato che tale strategia può essere utilizzata in caso di alto rischio ischemico, con un livello più basso di raccomandazione (Classe IIb; LOE C).

Conclusioni

L'individuazione della strategia farmacologica da utilizzare (DAT vs TAT) è un problema di gestione clinica quotidiana, in quanto viene attualmente stimato che 1 persona su 5 con FANV andrà incontro ad una PCI o ad una SCA.

Alla luce dei risultati di questi recenti *trials* e delle Linee-guida internazionali, talora conflittuanti, quale strategia antitrombotica e quale anticoagulante dovremmo utilizzare?

Un dato comune in letteratura è la progressiva riduzione nel ricorso degli anni ad una TAT, che è gravata da un incremento del rischio di “*seri*” sanguinamenti.

In considerazione dei molteplici “fattori” di rischio trombotici suddescritti, molto frequentemente presenti nei pazienti con SCA sottoposti a PCI, in assenza di importanti ostative emorragiche, a nostro giudizio, può essere proposta, al momento, una TAT (NOAC + ASA + clopidogrel) per 1 mese e successiva DAT (NOAC + Clopidogrel) fino a 12 mesi.

Tale strategia, proposta dalle Linee-guida europee, si è rilevata, pur nella ridotta esperienza, quella prevalente, nella nostra pratica clinica.

Tale strategia va chiaramente “spiegata” al paziente, all’atto della dimissione, programmando prudenzialmente controlli più frequenti in continuità assistenziale e/o un audit telefonico ogni 7-10 gg. (vista l’attuale contesto pandemico).

In presenza di rischio emorragico molto elevato, con fattori non modificabili, deve essere applicata di *default* la DAT (NOAC + Clopidogrel), sospendendo l’ASA dopo la fase periprocedurale o al massimo dopo pochi giorni dal ricovero (entro i 7 giorni).

Il *decision making* clinico, a nostro giudizio, dovrebbe continuare ad essere basato sulla valutazione bilanciata, personalizzata e dinamica del rischio di stroke cardioembolico, di eventi ischemici coronarici e di sanguinamento.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt FW, Wildgoose P, Birmingham M, Ianus J, Burton P, van Eickels M, Korjian S, Daaboul Y, Lip GY, Cohen M, Husted S, Peterson ED, Fox KA. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. *N Engl J Med*. 2016 Dec 22;375(25):2423-2434. doi:10.1056/NEJMoa1611594. Epub 2016 Nov 14.
- 2 Christopher P. Cannon, M.D., Deepak L. Bhatt, M.D., M.P.H., Jonas Oldgren, M.D., Ph.D., Gregory Y.H. Lip, M.D., Stephen G. Ellis, M.D., Takeshi Kimura, M.D., Michael Maeng, M.D., Ph.D., Bela Merkely, M.D., Uwe Zeymer, M.D., Savion Gropper, M.D., Ph.D., Matias Nordaby, M.D., Eva Kleine, M.Sc., Ruth Harper, Ph.D., Jenny Manassie, B.Med.Sc., James L. Januzzi, M.D., Jurrien M. ten Berg, M.D., Ph.D., P. Gabriel Steg, M.D., and Stefan H. Hohnloser, M.D., for the RE-DUAL PCI Steering Committee and Investigators* Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation *N Engl J med* 2017 August 27 DOI: 10.1056/NEJMoa1708454 [Epub ahead of print] 13Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. Updated European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin-K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: Executive summary. *Eur Heart J*. 2016 Jun 9.
- 3 Lopes RD, Heizer G, Aronson GR et al. for the AUGUSTUS Investigators Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation *N Engl J Med* 2019, 380: 1509-1524 DOI: 10.1056/NEJMoa1817083
- 4 Vrancks P, Lewalter P, Valgimigli M et al. Evaluation of the safety and efficacy of an edoxaban-based antithrombotic regimen in patients with atrial fibrillation following successful percutaneous coronary intervention (PCI) with stent placement: Rationale and design of the ENTRUST-AF PCI trial *Am Heart J* 2018 Feb; 196:105-112

- 5 Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al.; ESC Scientific Document Group; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: the Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2018;39:213–260. doi: 10.1093/eurheartj/ehx419
- 6 Jan Steffel, Peter Verhamme, Tatjana S. Potpara et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation *European Heart Journal* (2018) 39, 1330–1393doi:10.1093/eurheartj/ehy136
- 7 Craig T. January, Chair L. Samuel Wann, Chair Hugh Calkins et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society *Circulation*. 2019;140:e125– e151. doi: 10.1161/CIR.0000000000000665
- 8 Gargiulo G, Goette A, Tijssen J, Eckardt L, Lewalter T, Vranckx P, Valgimigli M. Safety and efficacy outcomes of double vs. triple antithrombotic therapy inpatients with atrial fibrillation following percutaneous coronary intervention: asystematic review and meta-analysis of non-vitamin K antagonist oralanticoagulant-based randomized clinical trials. *Eur Heart J* 2019;40:3757_3767.
- 9 Potpara TS, Mujovic N, Proietti M, Dagres N, Hindricks G, Collet JP, Valgimigli M, Heidbuchel H, Lip GYH. Revisiting the effects of omitting aspirin in combined antithrombotic therapies for atrial fibrillation and acute coronary syndromesor percutaneous coronary interventions: meta-analysis of pooled datafrom the PIONEER AF-PCI, RE-DUAL PCI, and AUGUSTUS trials. *Europace* 2020;22:33_46.

- 10** The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation European Heart Journal (2020) 00, 1_79 doi:10.1093/eurheartj/ehaa 575

- 11** The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) European Heart Journal (2020) 00, 1_126 doi:10.1093/eurheartj/ehaa 612

IL PUNTO SULLA SINDROME DEL QT LUNGO

Giuseppe Mascia

*Clinica delle Malattie Cardiovascolari, Dipartimento
CardioToracoVascolare, Unità di Elettrofisiologia Azienda Ospedaliero-
Universitaria San Martino, Università degli Studi di Genova, Italy*

Introduzione

La sindrome del QT-lungo (LQTS) è una malattia cardiaca su base genetica, caratterizzata da un'alterata ripolarizzazione delle cellule miocardiche associata a potenziale maggiore vulnerabilità nello sviluppo di tachicardie ventricolari (TV) polimorfe, o fibrillazione ventricolare (FV), in soggetti senza apparenti alterazioni strutturali cardiache [1-7]. Fu documentata per la prima volta nel 1957 da Jervell e Lange-Nielsen, che descrissero una variante della sindrome associata a sordità neurologica congenita [1]. E' stata così definita per il caratteristico allungamento dell'intervallo tra due onde dell'elettrocardiogramma (ECG), tra il momento in cui comincia la contrazione dei ventricoli e quello in cui si conclude la ripolarizzazione elettrica, ed è pertanto caratterizzata all'ECG dalla presenza di allungamento dell'intervallo QT. Ha una frequenza stimata di 1 su 2000 nati [4] e rappresenta la prima potenziale causa di morte improvvisa sotto i 20 anni, intesa come decesso di origine cardiaca per cause naturali entro un'ora dall'esordio dei sintomi, che consegua a perdita di coscienza [4]. Rappresenta inoltre il 15% delle cosiddette SIDS (Sudden Infant Death Syndrome) anche conosciute come "morti in culla"[4]. Ad oggi si distinguono due diverse forme congenite, caratterizzate da allungamento dell'intervallo QT e rischio di morte improvvisa per aritmie ventricolari: 1) sindrome di Jervell-Lange-Nielsen, ereditata secondo il modello autosomico recessivo [1] (associata a sordità neurologica congenita o a potenziali altre patologie cardiache congenite, sindattilia completa, autismo ed immunodeficienza); 2) sindrome di Romano-Ward, che viene ereditata secondo il modello autosomico dominante [2-3] (non associata alle citate co-patologie)

Diagnosi di sindrome del QT lungo

Le manifestazioni cliniche della malattia sono legate alla comparsa di aritmia ventricolare tipicamente tipo "torsione di punta", la cui durata determina la sintomatologia (che varia da perdita di coscienza transitoria, fino all'arresto cardiaco ed alla morte improvvisa) [4,8]. Potenziali fattori scatenanti sono lo stress fisico, stress emotivo, così come alcuni eventi potenzialmente indotti da rumori improvvisi (suono della sveglia, o squillo del telefono), mentre altri avvengono durante il sonno [4,8]. Fondamentale

resta la valutazione dell'elettrocardiogramma (ECG) basale misurando l'intervallo QT (Figura 1), "corretto" per la frequenza cardiaca (QTc) [8].

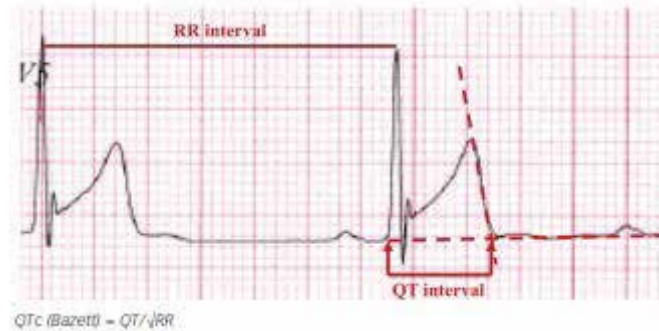


Figura 1 (Schnell et al Arrhythm Electrophysiol Rev 2018 [7]): misurazione intervallo QT mediante metodo "teach the tangent"

Schwartz Score		Points
Electrocardiographic findings		
A	QTc duration (ms) (Bazett formula)	
	≥480	3
	460–470	2
	450 (in males)	1
B	Torsades de pointes*	2
C	T-wave alternans	1
D	Notched T wave in three leads	1
E	Low heart rate for age	0.5
Clinical history		
A	Syncope*	
	With stress	2
	Without stress	1
B	Congenital deafness	0.5
Family history		
A	Family members with definite LQTS	1
B	Unexplained sudden cardiac death below the age of 30 among immediate family members	0.5

Figura 2 (Schnell et al Arrhythm Electrophysiol Rev 2018 [7]): "Schwartz score" fonte Schwartz et al [10]

Altresì importante è la valutazione dell'ECG Holter 24 ore, dove è necessario valutare comportamento del QTc sia durante le ore diurne che notturne, oltre che eventuale insorgenza di aritmie ventricolari [8]. Infine una corretta anamnesi farmacologica e la valutazione degli elettroliti, per esclusione forme secondarie, resta necessaria. Nella strategia diagnostica resta tuttavia indicata la valutazione dello "Schwartz score" [9-10], che rappresenta ad oggi lo score diagnostico di riferimento (Figura 2) In caso di score 0-1 è indicato follow up; in caso di score 1,5- 3 vi è probabilità di malattia intermedia; in caso di Schwartz score 3,5-5 vi è probabilità elevata [9-10]. Nei casi dubbi resta tuttavia utile esecuzione ECG seriati e valutazione al test ergometrico dell'intervallo QTc durante incremento della frequenza cardiaca. (Figura 3). Contestualmente riveste fondamentale importanza la valutazione genetica [8]

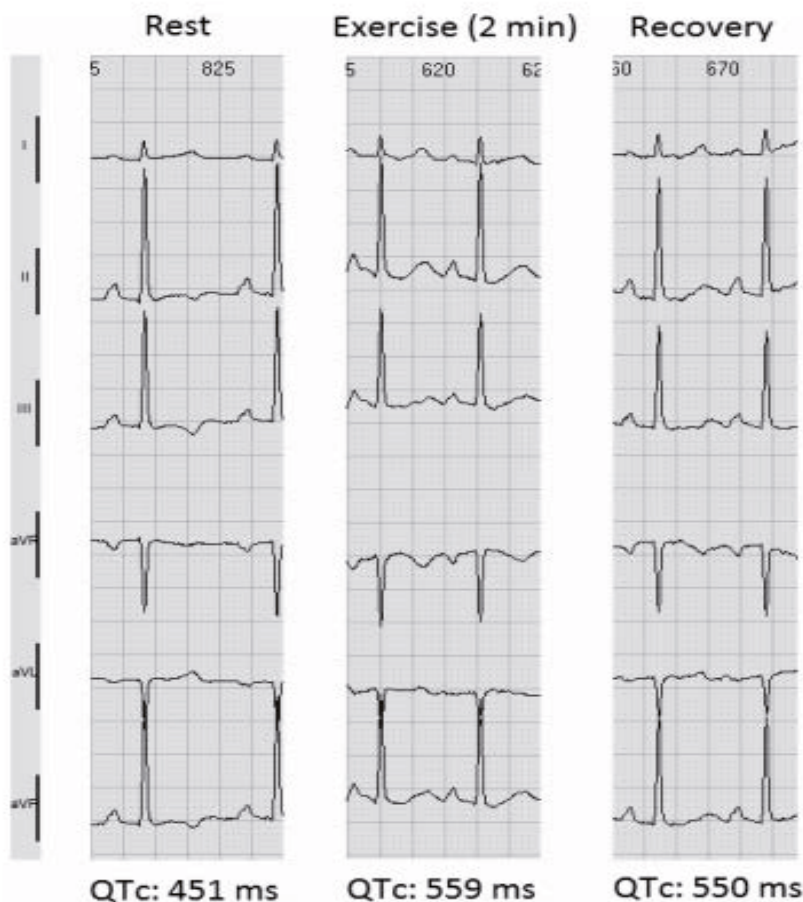


Figura 3 (Mascia et al J Cardiovasc Electrophysiol 2018 [6]): test ergometrico in paziente con LQTS

Genetica e meccanismi ionico-cellulari

La malattia è causata da mutazioni di geni che regolano le correnti del potassio e del sodio. KCNQ1, KCNH2 ed SCN5A (che determinano rispettivamente la variante LQTS1, LQTS2 ed LQTS3) sono i tre geni più comuni e rappresentano approssimativamente il 90% di tutti i casi genotipo-positivi [11] (Figura 4). Altri geni meno frequentemente coinvolti sono: ANK2 (LQTS4), KCNE1 (LQTS5), KCNE2 (LQTS6), KCNJ2 (LQTS7), CACNA1C (LQTS8), CAV3 (LQTS9), SCN4B (LQTS10), AKAP9 (LQTS11), SNTA1 (LQTS12), KCNJ5 (LQTS13), CALM1 (LQTS14), CALM2 (LQTS15), CALM3 (LQTS16), and TRDN (LQTS17).

	LQTS 1	LQTS 2	LQTS 3
Gene	KCNQ1	KCNH2	SCN5A
Mechanism of QT prolongation	↓ IKs	↓ IKr	↓ INa
QTc during exercise	QTc fails to shorten particularly in the recovery phase of exercise	QTc unchanged	QTc shortens excessively
Chromosome locus	11p15.5	7q35-36	3p21-24
Frequency among LQTS	30-35%	25-30%	5-10%
Characteristic ECG findings	Broad tented T wave	Bifid T wave	Late onset peaked/biphasic T wave
Triggers for cardiac events	Exercise (62%) Emotion (26%) Sleep, rest without arousal (3%) Others (9%)	Exercise (13%) Emotion (43%) Sleep, rest without arousal (29%) Others (15%)	Exercise (13%) Emotion (19%) Sleep, rest without arousal (39%) Others (29%)
Response to beta-blockers	Good	Less than LQTS 1 response	Uncertain

Figura 4 (Mascia et al J Cardiovasc Electrophysiol 2018 [6]): caratteristiche e differenze nei pazienti con LQTS

LQTS1 è tipicamente dovuto a mutazione della subunità alfa del canale del potassio a rettificazione lenta ritardata (KCNQ1 o KvLQT1) [8]. Il prodotto del gene KCNQ1 tipicamente produce la subunità alfa che interagisce con altre proteine (particolarmente con la subunità beta minK) per costituire il canale ionico della corrente IKs. La mutazione della subunità alfa determina la malattia attraverso una riduzione dell'intensità di corrente del canale ionico [8]. Tale corrente di ripolarizzazione è determinante nel riportare il potenziale cellulare verso il valore di riposo e la sua diminuzione determina un incremento di durata del potenziale d'azione. Nell' LQTS1, l'intervallo QT tende ad incremento con lo sforzo e l'evento "trigger" più importante è rappresentato dall'esercizio fisico (68% dei casi) [12]; non a caso, l'aumento tipico di catecolamine durante sforzo in assenza di un corretto

adattamento dell'intervallo QT, favorisce la post-depolarizzazione precoce determinando "torsione di punta" [13]. ECG ha spesso caratteristica di larga componente onda T.

LQTS2 è tipicamente dovuto a mutazione della subunità alfa del canale a rettificazione ritardata rapida (HERG + MiRP1) [8]. La corrente attraverso questo canale è nota come IKr. Anche tale fenotipo è potenzialmente causato da una riduzione della corrente ripolarizzante [8]. Nell'LQTS2 (più frequente nel post-partum o in situazione vagale) trigger di aritmia possono essere tipicamente: stress emozionali (49% dei casi), suoni bruschi, stimoli sonori. Meno frequentemente nel tipo 2 l'evento trigger è l'esercizio fisico (29% dei casi) [12]. Non a caso, tendenzialmente in questa forma assistiamo ad incremento dell'intervallo QT con lo sforzo medio ma ad un restringimento con il massimo sforzo. Le aritmie nella popolazione sono solitamente pausa-dipendente [14], e studi sperimentali hanno confermato come il blocco della corrente IKr, possa causare post-depolarizzazione precoce, predominante a bassa frequenza ventricolare, determinando "torsione di punta" [15]. L'ECG mostra spesso una "doppia componente" dell'onda T.

LQTS3 è tipicamente dovuto a mutazione della subunità alfa del canale del sodio (SCN5A) [8]. La corrente attraverso questo canale è tipicamente indicata come INa. Tale mutazione determina un prolungamento dell'influsso di Na⁺ durante la fase di depolarizzazione [8]. Mutazioni a carico di SCN5A possono altresì causare la sindrome di Brugada [16]. Modelli cellulari hanno dimostrato come la riduzione della durata del potenziale d'azione durante pacing rapido potrebbe spiegare il relativo "basso rischio" durante esercizio fisico [17]. Non a caso il "trigger" di aritmia è rappresentato dal sonno e dal riposo; tipicamente, l'intervallo QT tende a restringersi durante lo sforzo [12] e l'ECG è caratterizzato da una componente T più tardiva.

Pertanto, l'analisi genetica rappresenta ad oggi componente fondamentale. L'identificazione del gene che provoca la malattia permette di interpretare i meccanismi ionico-cellulari, di evitare condizioni potenzialmente letali, di indirizzarsi verso un potenziale specifico trattamento, ed infine di eseguire il cosiddetto "screening a cascata" per identificare rapidamente eventuali familiari portatori della mutazione[8]; infatti molto spesso già raccogliendo la storia clinica familiare vengono alla luce episodi anamnestici di sincope o convulsioni, così come diagnosi di epilessia o familiarità per morte improvvisa in giovane età [8]

Stratificazione del rischio aritmico

Nella sindrome del QT lungo il rischio aritmico è estremamente variabile[18]. Il più importante predittore che ci permette di individuare un

potenziale soggetto a rischio di aritmie maligne, è la documentazione di un pregresso episodio di aritmia ventricolare, o un'altra forma di arresto cardiaco [19]. Inoltre anche qualora non sia mai stata documentata un'aritmia, un soggetto con sindrome del QT lungo che abbia una storia di sincope anamnestica rappresenta un soggetto a rischio [19]. Priori et al hanno ottimamente definito un “triangolo” per la stratificazione del rischio aritmico che viene considerato nel difficile percorso decisionale, al fine di stabilire i soggetti a maggior rischio di morte aritmica [20]: esso considera genotipo, genere ed intervallo QTc (Figura 5). In particolare, la presenza di un intervallo QTc >500 ms identifica soggetti a più elevato rischio, così come LQTS1 è associata ad una prognosi più favorevole rispetto a LQTS2 o LQTS3

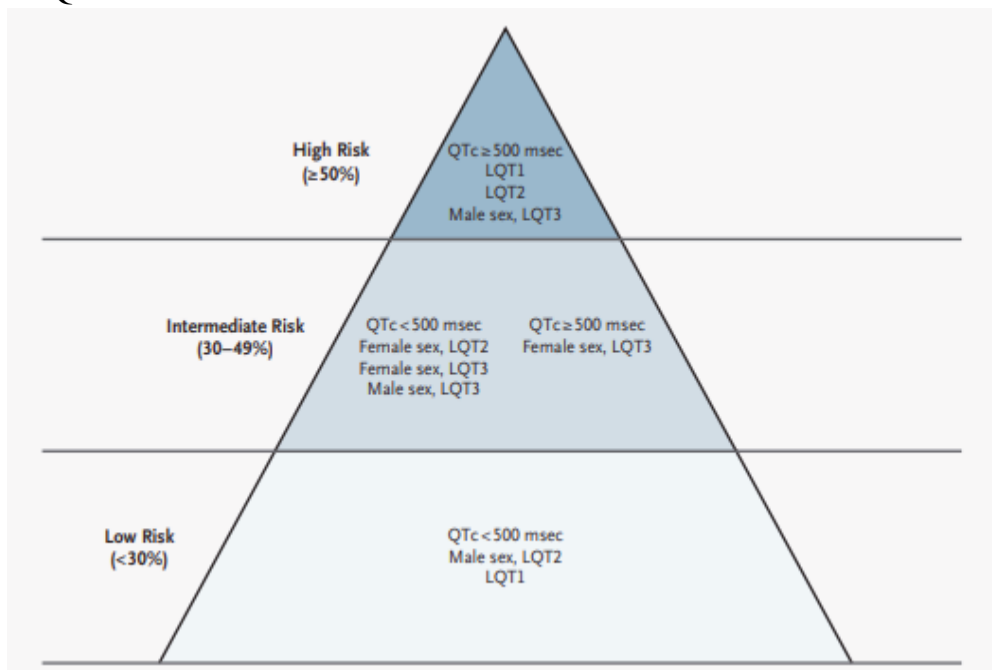


Figura 5 (Priori et al N Engl J Med 2003 [20]): stratificazione del rischio nei pazienti affetti da LQTS

Terapia e raccomandazioni

Una diagnosi corretta e tempestiva, orienta fortemente la prognosi, data la grande efficacia delle terapie disponibili. La terapia in fase iniziale si avvale di farmaci β -bloccanti a pieno dosaggio tollerato [8]. E' stato dimostrato come nella sindrome del QT lungo il nadololo ed il propranololo siano i β -bloccanti di elezione, mentre non tutti abbiano pari efficacia [21]; con tali β -bloccanti la mortalità, (che nei soggetti sintomatici non trattati è stimata in circa il 60%) risulta inferiore al 2% [8]. Qualora un paziente, nonostante trattamento farmacologico a pieno dosaggio, abbia un nuovo episodio

sintomatico, risulta necessario incrementare la copertura terapeutica. Il primo passo è potenzialmente rappresentato dalla denervazione cardiaca simpatica di sinistra, intervento spesso in grado di modificare la prognosi e con impatto positivo sulla qualità di vita [22]. Quando un paziente nonostante la terapia β -bloccante presenta un arresto cardiaco, o qualora un paziente presenti un nuovo episodio sintomatico dopo denervazione cardiaca simpatica, vi è attuale indicazione ad impianto di defibrillatore cardiaco al fine di prevenire la morte cardiaca improvvisa [8]. Resta indicato un regolare follow-up clinico con rivalutazione periodica, ed evitare farmaci controindicati (lista aggiornata sul sito: www.qtdrugs.org). La diagnosi di LQTS controindica l'attività sportiva intensa e quindi è causa di esclusione dall'attività agonistica [6], così come controindica i trigger specifici (ad esempio stimoli sonori nell'LQTS2).

BIBLIOGRAFIA

1. Jervell A, Lange-Nielsen F. Congenital deaf-mutism, functional heart disease with prolongation of the Q-T interval and sudden death. *Am Heart J*. 1957;54:59–68.
2. Romano C, Gemme G, Pongiglione R. Rare cardiac arrhythmias of the pediatric age. II. Syncopal attacks due to paroxysmal ventricular fibrillation. (Presentation of 1st case in Italian pediatric literature). *Clin Pediatr (Bologna)*. 1963;45:656–683.
3. Ward OC. A new familial cardiac syndrome in children. *J Ir Med Assoc*. 1964;54:103–106.
4. Ackerman MJ. Cardiac channelopathies: It's in the genes. *Nat Med*. 2004;10:463–464.
5. Liu JF, Jons C, Moss AJ, et al. International Long QT Syndrome Registry. Risk factors for recurrent syncope and subsequent fatal or near-fatal events in children and adolescents with long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:941–950
6. Mascia G, Arbelo E, Solimene F, et al. The long-QT syndrome and exercise practice: The never-ending debate. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2018 Mar;29(3):489-496.
7. Schnell F, Behar N, Carré F. Long-QT Syndrome and Competitive Sports. *Arrhythm Electrophysiol Rev*. 2018;7(3):187-192.
8. Priori SG, Wilde AA, Horie M, et al. Executive summary: HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes. *Heart Rhythm*. 2013;10:e85–108.

9. Schwartz PJ, Moss AJ, Vincent GM, et al. Diagnostic criteria for the long QT syndrome. An update. *Circulation* 1993;88:782–4. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.88.2.782>. PMID:8339437
10. Schwartz PJ, Crotti L. QTc behavior during exercise and genetic testing for the long-QT syndrome. *Circulation*. 2011;124:2181–2184.
11. Kapplinger JD, Tester DJ, Salisbury BA, et al. Spectrum and prevalence of mutations from the first 2,500 consecutive unrelated patients referred for the FAMILION long QT syndrome genetic test. *Heart Rhythm*. 2009;6:1297–1303
12. Schwartz PJ, Priori SG, Spazzolini C, et al. Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome: Gene-specific triggers for lifethreatening arrhythmias. *Circulation*. 2001;103:89–95.
13. Tseng GN, Xu Y. Understanding the microscopic mechanisms for LQT1 needs a global view of the I(Ks) channel. *Heart Rhythm*. 2015;12:395–396.
14. Tan HL, Bardai A, Shimizu W, et al. Genotype-specific onset of arrhythmias in congenital long-QT syndrome: Possible therapy implications. *Circulation*. 2006;114:2096–2103.
15. Liu J, Laurita KR. The mechanism of pause-induced torsade de pointes in long QT syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2005;16:981–987.
16. Mascia G, Arbelo E, Hernandez-Ojeda J, et al. Brugada Syndrome and Exercise Practice: Current Knowledge, Shortcomings and Open Questions. *Int J Sports Med*. 2017 Jul;38(8):573–581.
17. Priori SG, Napolitano C, Cantù F, Brown AM, Schwartz PJ. Differential response to Na⁺ channel blockade, beta-adrenergic stimulation, and rapid pacing in a cellular model mimicking the SCN5A and HERG defects present in the long-QT syndrome. *Circ Res*. 1996;78:1009–1015
18. Trinkley KE, Page RL 2nd, Lien H, Yamanouye K, Tisdale JE. QT interval prolongation and the risk of torsades de pointes: essentials for clinicians. *Curr Med Res Opin*. 2013 Dec;29(12):1719–26.
19. Barsheshet A, Dotsenko O, Goldenberg I. Genotype-specific risk stratification and management of patients with long QT syndrome. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2013 Nov;18(6):499–509.
20. Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C, et al. Risk stratification in the long-QT syndrome. *N Engl J Med*. 2003 May 8;348(19):1866–74.
21. Chockalingam P, Crotti L, Girardengo G, et al. Not all beta-blockers are equal in the management of long QT syndrome types 1 and 2: Higher recurrence of events under metoprolol. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:2092–2099.
22. Schwartz PJ, Priori SG, Cerrone M, et al. Left cardiac sympathetic denervation in the management of high-risk patients affected by the longQT syndrome. *Circulation*. 2004;109:1826–1833.

IL PACEMAKER CHE COSA È, QUANDO UTILIZZARLO QUANDO E COME CONTROLLARLO

Francesco Giordano

S.C. Cardiologia Ospedale San Luca Vallo della Lucania

Il PMK è un dispositivo elettronico complesso che genera impulsi in grado di stimolare artificialmente il muscolo cardiaco. L'evoluzione tecnologica degli ultimi anni ha consentito la realizzazione di stimolatori con funzioni sempre più sofisticate e dimensioni sempre più ridotte allo scopo di limitare al massimo l'ingombro e di praticare una stimolazione cardiaca quanto più vicina alla fisiologica attivazione del cuore.

Oggi, pertanto, abbiamo a disposizione svariati modelli, dal più semplice al più complesso, in grado di rendere la stimolazione quanto più efficace e sicura ed erogare terapie elettriche in caso di tachiaritmie, per mezzo di svariati algoritmi. Una caratteristica comune è la programmabilità, cioè la possibilità di poter programmare, telemetricamente, parametri e funzioni.

I componenti essenziali di un PMK sono: una cassa, che contiene la batteria quale sorgente di energia, i circuiti, che gestiscono le varie funzioni possibili, un connettore che serve a collegare il PMK agli elettrocateri, che sono l'altro componente essenziale del sistema.

Il funzionamento del PMK si basa sulla creazione di un campo elettrico; con la configurazione unipolare (catetere unipolare) il dipolo è costituito dall'elettrodo distale (punta) e la cassa del PMK; con la configurazione bipolare (catetere bipolare) il dipolo è tra elettrodo distale e anello catodico posto a brevissima distanza sull'elettrocatero.

Funzioni essenziali del PMK sono la capacità di Sensing (rilevare i segnali cardiaci intrinseci) e di Pacing (stimolo elettrico che induce contrazione miocardica atriale e/o ventricolare).

Le indicazioni ad impianto di un PMK definitivo sono: BAV totale, BAV 2° grado tipo 2, Bradicardia sintomatica da disfunzione sinusale, incompetenza cronotropa, blocco seno atriale avanzato, sindrome bradi-tachi; sindrome del seno carotideo (sincope neuromediata).

Tecnica di impianto: tramite accesso chirurgico alla vena cefalica che decorre nel solco tra muscolo deltoide e muscolo grande pettorale oppure per puntura percutanea (tecnica di Seldinger) della vena succlavia sinistra si introducono l'elettrocatero atriale (conformato a J per il posizionamento della punta al tetto dell'auricola dx) e il ventricolare in apice del ventricolo dx o, in alternativa, possibile posizionamento a livello della porzione membranosa del setto interventricolare (stimolazione hisiana).

Le possibili complicanze della procedura d'impianto possono essere distinte in "precoci": emorragia(ematoma della tasca), pneumotorace, emopericardio, dislocazione dei cateteri, sepsi della tasca; e "tardive": trombosi vena succlavia, sepsi su catetere, decubito della tasca.

La classificazione dei pacemakers : in base alle funzioni programmabili di pacing, di sensing e di risposta in frequenza, un sistema a 4 lettere (camera stimolata, camera sentita, inibizione /trigger, risposta in frequenza) cataloga la modalità di funzionamento di quel dato pacemaker; una 5° lettera(T) indica la capacità di erogare shock elettrici (defibrillatori).

Il controllo dei PMK è usualmente ambulatoriale, in media semestrale, tramite dispositivi esterni (programmatori) specifici per ogni marca di PMK. Si valuta la funzionalità dell'impianto(elettrocatteteri, soglia di stimolazione e di sensing, rilievo di tachiaritmie ed eventuale erogazione di terapie antitachicardiche). E' possibile anche un controllo remoto, da casa del paziente, tramite dei dispositivi esterni presenti vicino al pz, i quali, tramite un collegamento telefonico, trasmettono ad un certo di ascolto i dati di funzionamento del PMK e dati clinici del paziente

3. PROBLEMATICHE PROFESSIONALI ED ASSISTENZIALI

- Non solo Covid 19 **GIOVANNI GREGORIO (Vallo della Lucania)**
 - Legge 24.2.2017 Cosa cambia per le Aziende Sanitarie
GIUSEPPE BARBATO (Salerno)
 - Il rapporto medico - infermiere visto dal cardiologo clinico
GENNARO BELLIZZI (Ariano I)
 - Il rapporto medico-infermiere visto dall'Infermiere
GERARDO GALLO (Vallo della Lucania)
 - Il rapporto medico-infermiere visto dal cardiologo interventista
FORTUNATO SCOTTO DI UCCIO (Napoli)
- Nursing e documentazione sanitaria **ANTONIO ELIA (Vallo della Lucania)**

NON SOLO COVID

Giovanni Gregorio
Vallo della Lucania

La storia dell'umanità è stata segnata, nei diversi luoghi e tempi, in maniera Drammatica, da eventi che ne hanno caratterizzato il cammino.

A volte si percepisce il passare del tempo come più rapido ("il tempo vola"), significando che la durata appare inferiore a quanto è in realtà; al contrario accade anche di percepire il passare del tempo come più lento ("non finisce mai").

Non vi è dubbio che la recente pandemia Covid ha profondamente modificato il nostro rapporto con il tempo e il luogo, determinando la comparsa di una serie di asimmetrie.

Una delle più importanti asimmetrie è senza altro la *asimmetria cognitiva*.

In epoca di Covid 19, la Cina evoca immagini di Coronaravirus, di Contagio e di Confusione ma porta alla mente anche Marco Polo, esempio di Conoscenza fondata su esplorazione, esperienza diretta, buon senso. Caratteristiche che il più delle volte sono mancate a molti di quelli che si sono spesi in giudizi sul Coronaravirus senza averne esperienza. Avrebbero evitato di dire che la malattia da Covid 19 era poco più di una influenza e che, per vincerla sarebbe bastata una aspirina.

I fatti avrebbero dimostrato che si trattava di una malattia Complessa e multiorgano la cui prognosi dipendeva in gran parte dalla tempestività del trattamento e che essa va affrontata con decisione dall'inizio senza attendere la comparsa di Complicanze che spesso determinano una prognosi infausta. Altrettanto importante sarà l'approccio alla gestione della Cronicità che seguirà alla fase acuta della malattia. La Corte dei Sapienti responsabile della Congiura è un complesso variegato di scienziati, tecnocrati, pseudo scienziati, politici, governanti, giornalisti, rappresentanti delle istituzioni, dell'OMS, del Ministero della Salute, delle Regioni, delle Aziende Sanitarie, Conduttori e Commentatori dei mass media che in molte occasioni hanno semplicemente amplificato e diffuso autentiche bufale. Per sapiente si intende una persona ricca di Cultura, che ha molte e profonde cognizioni, acquisite non soltanto con lo studio, ma anche attraverso l'esperienza, la meditazione, la riflessione. In realtà nella maggioranza dei casi, in epoca Covid 19, nella Confusione dilagante i Commenti ed i Contributi prevalenti sono stati improntati nella maggioranza dei Casi al Corollario di Dunning-Kruger, caratterizzato da una distorsione cognitiva che porta gli individui a sopravvalutare le proprie Competenze o le proprie Conoscenze relativamente a un argomento o a un ambito specifico, auto-considerandosi esperti o

particolarmente dotati in settori in cui, in realtà, sono soltanto moderatamente o persino poco competenti . Così la Comunicazione, a seconda dei casi, è oscillata tra la Calma e la Catastrofe, creando un Clima di incertezza.

Altro importante esempio di *asimmetria* è stata quella *costruttiva*. La Competenza e la Capacità Costruzione sanitaria sono drammaticamente mancate a quel genio di guastatori della classe politica regionale e nazionale che dopo aver distrutto il sistema sanitario nazionale hanno giocato ai salvatori della patria.

Il D.M. 70/2015, il decreto del riordino ospedaliero, tipico esempio di *asimmetria programmatica*, pensato male e scritto peggio, che di fatto ha macellato la rete ospedaliera e annullato le strutture territoriali, è passato, nella seconda metà del 2014, alla unanimità in Conferenza Stato Regioni ed è stato applicato con acritica solerzia in quasi tutte le regioni. Come dimostra il Nuovo Sistema di Garanzia dei Lea - che valuta distintamente le performance regionali per l'area ospedaliera, distrettuale e di Prevenzione - Piemonte, Lombardia, PA di Trento, Veneto, Liguria, Emilia-Romagna, Toscana, Umbria, Marche, Abruzzo e Puglia raggiungono la sufficienza in tutte e tre le aree, Friuli-Venezia Giulia, Lazio, Basilicata e Sicilia sono Regioni con un indicatore negativo su tre, Regioni con 2 indicatori negativi su tre sono la P.A. di Bolzano, Molise, Campania, Calabria. Su questo fallimentare panorama si è abbattuto il Ciclone del coronaravirus, limitandosi, di fatto, a poche Regioni e lambendone la maggioranza, in una realtà in cui i responsabili del fallimento si sono proposti come salvatori della patria.

I presidenti regionali nella maggior parte dei casi non si sono resi conto del disastro che stavano combinando, immersi come sono in un rituale di autoesaltazione, che regolarmente si è infranto sulla incapacità di assicurare alla popolazione dispositivi di sicurezza, mascherine, tamponi e linee di comportamento appropriate e chiare. Una Vergogna. Il panorama generale è stato dominato dalla improvvisazione e dalla approssimazione. In questo panorama è brillata la Campania, che forte di un Piano Ospedaliero approvato nel 2018 ed archiviato senza averlo di fatto in gran parte mai applicato, vanta una rete ospedaliera a bassa performance e scarsa complessità con gravi carenze di strutture e di personale. La Campania del resto è la Regione nella quale con grande Coerenza in piena emergenza Covid si sono svolte le prove del cosiddetto “Concorsone” che ha visto una riunione di migliaia di concorrenti alla Mostra di Oltremare di Napoli, con tanti saluti al distanziamento sociale ed alla prevenzione del Contagio. La Campania è una regione che brilla, come del resto gran parte del paese, per la assenza di un piano pandemico regionale, una medicina territoriale mai decollata, reti ospedaliere disastrose, per la lentezza delle procedure in sanità.

. In questo contesto si è affermata la **asimmetria della cura** che ha sacrificato il Cuore della Centralità e della Condivisione della Cura. In una sera di metà marzo, quando da poco era stata annunciata che la Regione Campania, aveva provveduto a individuare a Napoli due Ospedali per l'emergenza Covid, il Loreto Mare e il Cotugno, una ambulanza si ferma davanti al Pronto Soccorso dell'Ospedale di Vallo della Lucania. Porta due pazienti affetti da Covid19, due pazienti che non hanno trovato posto a Napoli e che dopo aver attraversato tutta la Regione vengono ricoverati in un reparto in via di allestimento dopo un percorso di 150 chilometri e oltre due ore e mezza di viaggio. Uno dei due pazienti trasferiti è un paziente oncologico, che non ha congiunti e che morirà senza che nessuno ne recami i resti nella più completa solitudine, seguendo il destino di migliaia di pazienti.

Questa malattia ha reso disumano il rapporto medico-paziente-familiari. La prima e fondamentale cosa da fare è restaurare un rapporto fatto di partecipazione e condivisione. Negli occhi di tutti sono rimaste impresse le Colonne di autocarri militari che trasportano i morti da Bergamo senza l'affetto ed il Conforto di un familiare. Ad oltre un mese dalla proclamazione dello stato di emergenza e alla apertura dei reparti Covid, ancora non si è pronti ad affrontare il problema e gli annunciati presidi Covid regionali sono ancora in via di allestimento.

La vicenda dei due pazienti "deportati" da Napoli a Vallo della Lucania, ci consente alcune riflessioni sulla vicenda e sulla importanza della **asimmetria affettiva**. Il ruolo degli affetti nella sofferenza e nella malattia vale quanto e più della cura per cui è inammissibile l'allontanamento del paziente dai propri cari e rimane di fondamentale importanza per il futuro, in caso di necessità, mettere in atto i provvedimenti necessari a salvaguardare la relazione paziente-familiari. Ed in questa ottica si muove la pubblicazione sulla prima pagina del N.Y. Time dei nomi delle vittime del Covid 19, a ricordo delle gravi perdite subite. "*Verso i 100mila morti americani, una perdita incalcolabile*", "*Non erano solo nomi su una lista. Eravamo noi*" trasformando l'intera prima pagina in una gigantesca necrologia: nome, età, città, una riga di biografia ("amava fare l'arbitro di basket"; "metteva sempre le bretelle"; "pompieri in servizio l'11 settembre"; "Collezionista di francobolli e monete"...). Così per mille persone, "appena l'1% del totale". Una grande Commozione: "*Nessuno di loro era solo un numero*".

Sulla **asimmetria della competenza** degli interventi meglio stendere un velo pietoso: vengono in mente le mascherine, i tamponi e i ventilatori mancati, gli ospedali Covid prefabbricati arrivati alla fine delle epidemia, la assenza di piani pandemici nazionali e regionali, la confusione degli indirizzi e dei Comportamenti, la presunzione burocratica. Le Competenze scomparse, ammesso che ci siano mai state, sono quelle dei cosiddetti Comitati tecnici e delle Commissioni di esperti, aggregati di persone con superficiale

conoscenza della patologia e scarso senso della realtà. La crisi attraversata ha avuto la conseguenza di portare in primo piano il valore della Comunità e ci ha fatto riscoprire l'importanza degli Anziani. Per dirla in poche parole la Congiura dei Sapianti ci ha messo nelle mani di pericolosi dilettanti allo sbaraglio. Al ponte, citato nel titolo, di mattoni ne sono mancati parecchi. L'unico effetto positivo del Calvario vissuto è stato il risveglio di un sentire e di una partecipazione comune da parte della popolazione e a riscoprire il valore della Collettività e della sicurezza delle cure così come stabilito dall'art. 32, comma 1, della Costituzione quando afferma che «La Repubblica tutela la salute come fondamentale diritto dell'individuo e interesse della collettività, e garantisce cure gratuite agli indigenti» e dall'art. 1 legge 24.2017 Sicurezza delle cure in sanità che testualmente recita «La sicurezza delle cure è parte costitutiva del diritto alla salute ed è perseguita nell'interesse dell'individuo e della collettività. La sicurezza delle cure si realizza anche mediante l'insieme di tutte le attività finalizzate alla prevenzione e alla gestione del rischio connesso all'erogazione di prestazioni sanitarie e l'utilizzo appropriato delle risorse strutturali, tecnologiche e organizzative.»

Esempi diversi di quella *asimmetria esistenziale* delle tante contraddizioni che caratterizzano luoghi e tempi d'Italia, un paese celebrato per le sue bellezze, così come la Campania, terra decantata per la salubrità e le bellezze naturali, tanto che, come testimonia Plinio il Vecchio, " Perfino i Greci, popolo assai prodigo di lodi solo verso se stesso, diedero un lusinghiero giudizio sull'Italia chiamando Magna Grecia una piccola parte del suo territorio." Per un beffardo gioco del destino, in cui tempo e luogo si incrociano tragicamente, Plinio il Vecchio moriva sommerso dalla eruzione del Vesuvio.

L'oratore e letterato Plinio il Giovane (61 – 113 d.C.), nipote di Plinio il Vecchio, descrisse la fine di suo zio in una lettera indirizzata allo storico latino Tacito (56 – 120 d.C.), scritta trent'anni dopo l'accaduto.

“Caro Tacito, mi chiedi di narrarti la fine di mio zio, per poterla tramandare ai posteri con maggiore esattezza. E te ne sono grato: giacché prevedo che la sua fine, se narrata da te, è destinata a gloria non peritura.

Egli era a Miseno [capo Miseno, promontorio del Golfo di Napoli, dove si trovava un'importante base navale romana] e comandava la flotta in persona. Il nono giorno prima delle calende di settembre, verso l'ora settima, [nono giorno... ora settima: il 24 agosto, a mezzogiorno] mia madre lo avverte che si scorge una nube insolita per vastità e aspetto... la cui forma nessun albero avrebbe espresso meglio di un pino. Da persona erudita qual era, gli parve che quel fenomeno dovesse essere osservato meglio e più da vicino. Si affrettò là donde gli altri fuggono, così privo di paura da dettare e descrivere ogni fenomeno di quel terribile flagello, ogni aspetto, come si presenta ai suoi

occhi. Già la cenere cadeva sulle navi, tanto più alta e densa quanto più si approssimava; già cadevano della pomice e dei ciottoli anneriti, cotti e frantumati dal fuoco...Frattanto dal monte Vesuvio in parecchi punti risplendevano larghissime fiamme e vasti incendi, il cui chiarore e la cui luce erano resi più vivi dalle tenebre notturne.”

E' questo uno dei tanti esempi delle contraddizioni che hanno segnato la vita di una regione, la Campania, nella quale si muore prima rispetto al resto d'Italia e dove il SSR è caratterizzato da bassi livelli di performance ed efficienza.

Eppure questa regione in tempi antichi ha visto il fiorire di rinomate Scuole di medicina. Basti ricordare la Scuola Medica Eleatica e la Scuola Medica Salernitana.

A Velia, colonia fondata nel 540 a.C. dai Focei, esuli da Alalia, fiorì unitamente alla celebre Scuola Filosofica un Collegio medico ed una Scuola di medicina. Parmenide, l'esponente più illustre, fu più di un semplice medico, fu un Oulades Phusicòs, un fisico medico, autentico Pholarcos del Collegio, che all'esperienza del curare univa una solida preparazione scientifico-filosofica. L'esperienza della scuola medica eleatica influenzò senz'altro la celebre Scuola Medica Salernitana, alla quale si uniformarono i vari Colleges e Seminari che sorsero in Europa. La più rivoluzionaria innovazione introdotta dai medici salernitani fu quella di non arrendersi passivamente all'evento morboso ma di porre in primo piano, insieme alla cura, la possibilità di prevenire l'insorgenza della malattia. Dall'ordinamento della Scuola salernitana le diverse Facoltà mediche europee trassero l'insegnamento propedeutico della filosofia, la più importante cattedra dello Studio salernitano, che chiamò dottor fisici,(physician, tuttora, il medico inglese), e cioè naturalisti, i suoi laureati, Philosophorum et Medicorum Collegium il ristretto cenacolo dei suoi sapienti Maestri. , questi ricercatori restano affascinati dalle abitudini di vita ed alimentari italiane, a tal punto da trasferirsi in Italia, in un paesino del Cilento, Più recentemente a Pioppi, nella pace di Minnelea, in un luogo a mezza strada tra Salerno, dove fiorì la Scuola Medica Salernitana, ed Elea , dove ebbe sede la Scuola Medica Eleatica. Jeremiah Stamler così ricorda il suo incontro con l'Italia e il Cilento : “Venni in Italia per la prima volta nel 1960 per partecipare a Milano ad un Congresso su Droga ed Ipercolesterolemia organizzato da Garattini e Paoletti. Nel Cilento venni qualche anno e fui catturato dalle Sirene di questi posti: mare, natura, amici, serenità. Il 6 giugno del 1966 fui invitato da Ancel Keys nella sua casa di Pioppi per celebrare gli 80 anni di Paul White , un grande della medicina. Mi innamorai di questa terra

..... Ho il ricordo di un paese che uscito dalla II guerra mondiale faceva passi da gigante per entrare a far parte dei grandi paesi del mondo. Quell'Italia era un paese nel quale le abitudini di lavoro, di vita e alimentari incominciavano

a cambiare, avvicinandosi a quelle degli altri paesi occidentali. L'Italia degli anni 50 e 60 era un paese di gente che svolgeva lavori con notevole attività fisica, di gente che aveva ancora una dieta mediterranea e che presentava bassi livelli di rischio cardiovascolare”

Un altro dei padri del Seven Country, Ancel Keys, così descrive i cambiamenti verificatisi nell'ultimo scorcio di secolo in Italia: “Il 10 febbraio 1952 parcheggiammo la nostra macchina davanti all'Hotel Santa Lucia ... Il 4 marzo quando lasciammo Napoli, eravamo convinti che la cardiopatia coronarica era molto rara nella popolazione di Napoli. Scoprimmo che i valori di colesterolo nel Siero erano molto bassi, con una media di 160 mg/dl e solo raramente così alti come 200.. Oggi (1987)... la dieta media sta diventando più ricca di acidi grassi saturi, sta aumentando il colesterolo e il fumo sempre più... Non sorprende che ci sia un chiaro aumento della frequenza di infarto miocardio e di morte coronarica”

Per quelle coincidenze che hanno talora segnato la storia degli uomini in quegli anni in un' area remota d' Italia, il Cilento, avveniva qualcosa di importante.

Parte dal Cilento la grande stagione della epidemiologia cardiovascolare che pone le basi per i futuri traguardi della Cardiologia, i cui progressi impongono la diffusione capillare di trattamenti che consentono a sempre un maggior numero di pazienti di essere trattati e recuperati alla vita attiva.

Il Sistema Sanitario Italiano ha attraversato nell'ultimo scorcio del secolo scorso una autentica rivoluzione culturale dovuta alla transizione da una condizione centrata sui bisogni sanitari ad una situazione dominata dalla esasperata proliferazione legislativa, dalla contestuale e costante non osservanza delle leggi, dalla introduzione di strutture di tipo aziendalistico in sanità governate con una logica di colonizzazione clientelare, dalla comparsa di manager della sanità nella maggior parte dei casi improvvisati, da una strategica marginalizzazione dei medici e delle altre professionalità sanitarie, dal reclutamento della Dirigenza fondata più sulle tessere di partito che sulle competenze, dalla sistematica e colpevole ignoranza degli obiettivi di salute della popolazione. La mancanza di una seria programmazione ha di fatto determinato il progressivo invecchiamento della classe medico impedendo di fatto un ricambio generazionale.

Come argutamente notava, sin dal 1993 Di Michele, “ *La politica ha prestato alla sanità i suoi uomini, il simbolismo della sua parola – nella versione più fatua, quella caratterizzata da logorrea e vacuità – e, purtroppo, il più importante dei suoi vizi: il clientelismo.*” Di fatto si è realizzata, nella stragrande maggioranza dei casi, una situazione nella quale gli aspetti politici ed economici prevalgono nettamente su quelli professionali e sanitari. La stessa malattia, approssimazione e dilettantismo, ha finito per contagiare Sanità e Politica.

La cronaca recente e passata ha mostrato come di fronte a fatti di grande gravità a pagare è sempre il terminale più debole, di solito medici ed operatori sanitari, mentre proconsoli (Direttori generali), consoli (Assessori Regionali), governatori (Presidenti di Regione), Vicerè (Ministri) e monarca (Premier) continuano a rimanere al loro posto. Il risultato di tale situazione è sotto gli occhi di tutti: è il costante, cinico e teorizzato saccheggio della cosa pubblica. Come acutamente ha sottolineato Francesco Greco: *“Nella prima repubblica c’erano i pirati, nella seconda ci sono i corsari. Qual è la differenza? I Corsari hanno la patente di corsa: se tu fai un servizio per la regina il Bottino te lo puoi tenere. Insomma quello che oggi conta è lo scambio politico...Il Manager fa un favore ai partiti, ma ha la facoltà di tenere il bottino, salvo piccole royalty.”* E la Sanità è stato il campo senz’altro, salvo poche eccezioni, più ampiamente solcato.

Questo contesto rende conto della progressiva disassuefazione e della pericolosa perdita di entusiasmo e di attaccamento al lavoro da parte di medici e di operatori sanitari sempre più ignorati nelle scelte di governo della sanità. In molti ospedali il clima che si respira è simile a quello tipico dei paesi dell’Est, prima della caduta del muro di Berlino, sintetizzata in questa testimonianza di un operaio di Berlino, riportata da Charles Handy *“Per noi il lavoro era un luogo dove andare, non qualcosa da fare. Non sempre eravamo nella condizione di lavorare al meglio, perché capitava che mancassero i pezzi o gli attrezzi necessari. In ogni caso, i clienti erano abituati ad aspettare e noi eravamo pagati comunque, che lavorassimo o no”*. In quanti ospedali la carenza di personale, le deficienze strutturali, la obsolescenza delle attrezzature, la incapacità dei manager, la assenza di programmazione e di visione strategica fa sì che le risposte ai bisogni del paziente siano approssimate ed inappropriate, affidate come sono alla buona volontà ed alla passione di medici ed infermieri. La presenza di professionisti ed operatori motivati è la chiave di qualsiasi progresso in Sanità perché come è stato giustamente sottolineato *“Potete comprare il tempo di un uomo; potete comprare la sua presenza in un determinato luogo; potete persino comperare un certo numero di prestazioni lavorative, da svolgere ad un ritmo prestabilito. Non potete però comperare l’entusiasmo. Non potete comperare l’iniziativa né la fedeltà, e neppure la devozione del cuore, della mente e dell’anima dell’uomo. Perché sono cose che vi dovete guadagnare.”* E raramente i responsabili del governo della Sanità si mettono in tale condizione e quando ciò accade acquista il valore di un autentico miracolo. Le vicende della cronaca recente hanno evidenziato che anche in presenza di grandi disastri sanitari la responsabilità non è mai di chi ha guidato il sistema ma di chi in quel sistema è stato costretto ad operare la cui colpa più grande è stata, nella maggioranza dei casi, quella di aver con passione ed entusiasmo cercato di dare una risposta ai problemi del paziente.

Sempre più attuali appaiono le parole pronunciate circa un secolo addietro da Adriano Olivetti: All'alba di un mondo che speravamo nuovo, in un tempo difficile e duro, molte illusioni sono cadute, molte occasioni sfuggite perché i nostri legislatori hanno guardato al passato e hanno mancato di coerenza o di coraggio.

L'Italia procede ancora nel compromesso, nei vecchi sistemi del trasformismo politico, del potere burocratico, delle grandi promesse, dei grandi piani e delle modeste realizzazioni. Ciò giustifica l'affermazione che è sempre più evidente di come la prassi attuale sia sempre e più dominata da quello che Zerocalcare chiama la profezia dell'Armadillo: «Si chiama "profezia dell'armadillo" qualsiasi previsione ottimistica fondata su elementi soggettivi e irrazionali spacciati per logici e oggettivi, destinata ad alimentare delusione, frustrazione e rimpianti, nei secoli dei secoli. Amen.»

Di certo il panorama esaminato ha lati oscuri e chiari.

Per dirla con Parmenide occorre uscire dalla notte e percorrere i sentieri della luce.

E giunti a quello che il filosofo eleatico chiama triodos, il bivio da cui si diparte la via dell'alétheia, la verità, che si ottiene attraverso lavoro, competenza e passione, e la via della Doxa, la strada della apparenze e dell'approssimazione, compiere le scelte più appropriate che non sempre sono le più facili.

BIBLIOGRAFIA

CORBELLINI G. 1998 - Le radici storico culturali della medicina evolucionistica. In: Donghi P. (a cura), La Medicina di Darwin. Laterza, Bari.
DI MICHELE N., 1993 - Politiche sociali in L'Arco di Giano 1, 1993, PP 113-119.

DAVID DUNNING, KERRI JOHNSON, JOYCE EHRLINGER AND JUSTIN KRUGER, Why people fail to recognize their own incompetence, in Current Directions in Psychological Science, vol. 12, n. 3, 2003, pp. 83-87, DOI:10.1111/1467-8721.01235

EBNER P., 1997 - Velia e la Scuola di Medicina Ed. Centro di Promozione Culturale per il Cilento 1997

FRANCIO CLARENCE, 1996 - citato da Megginson et al Management. Concetti e applicazioni Franco Angeli Milano 1996

GREGORIO G. 2020 Marco Polo e la congiura dei “Sapienti” al tempo del Covid 19: ovvero la scomparsa del buon senso. *Cardiologia negli Ospedali* Maggio- Giugno 2020

GREGORIO G. 1999 - Ambiente, Società, Individuo e Malattie Cardiovascolari. In: *Prevenzione e Cardiologia Oggi. Atti del Convegno. Praiano, 25 settembre 1999*

GREGORIO G. 2000 - Pazienti, medici e cardiologi tra sviluppo, umanità e tecnologia: come eravamo, come siamo, come saremo. In: *Il Cuore, Oggi e Domani. Atti del Convegno. Paestum 22-23 settembre 2000.*

GREGORIO G. 2006 - Tempi e luoghi della prevenzione cardiovascolare *Monadi Arch Chest Dis* 2006; 66:1, suppl 2,4-8

Gregorio g., 2007 -Cuore e Società tra passato, presente e futuro. *Il Cuore Oggi e Domani 2007 Paestum 4-5- ottobre 2007 Atti, 47-58*

GREGORIO G 2008 - La Sindrome della Cozza *Cardiologia negli Ospedali* Gennaio-Febbraio 2008, n°161: 47-49

GREGORIO G 2016 - La Metamorfosi in Cardiologia *Cardiologia negli Ospedali* Maggio- Giugno 2016, n°211: 39-42

G.GREGORIO, G.DE LUCA, D.GABRIELLI, L. MORETTI, 2017 - L’Oggi e il Domani dell’Ospedale e della Cardiologia. *ANMCO Area Management e Qualità 2017*

GULIZIA M. M. , .GREGORIO G, 2015 - Rapporto sugli effetti dell’Applicazione del regolamento sugli standard ospedalieri in area cardiovascolare *ANMCO 2015*

GULIZIA M., GREGORIO G. LUCCI D., ROMEO F., 2017 -Struttura ed Organizzazione della Cardiologia Italiana VII Censimento ANMCO-SIC delle Strutture Cardiologiche *G Ital Cardiol | Vol 18 | Maggio 2017*

KELLY D.T. 1997 - Our future Society. *Circulation, 95:2459-2463.*

HANDY CHARLES, 1994 -L’epoca del paradosso dare un senso al futuro Editore Olivares 1994

MULIN KARY *Ballando nudi nel campo della Mente* Baldini e Castoldi ed. 2000

MUSIL R. *L’uomo senza qualità* Einaudi Torino 1957

OLIVETTI A. *Democrazia senza partiti* Edizioni di Comunità 2013

PARMENIDE I frammenti trad. B.Salucci, acura di g. Gilardoni Firenze 1969

WHITE P.D. 1973 - Sviluppo delle nostre cognizioni riguardanti il cuore e le sue malattie. In: Hurst J.W., Logue R.B, *Il Cuore. Trattato di patologia clinica cardiovascolare.* Vallardi Editore.

ZEROCALCARE *La Profezia dell’Armadillo* BAO Publishing 2011

**LA LEGGE N. 24/2017.
COSA CAMBIA PER LE AZIENDE SANITARIE.**

Giuseppe Barbato
Salerno

La legge 8 marzo 2017, n. 24 costituisce un'ulteriore tappa nella complessa evoluzione normativa volta a disciplinare il rapporto medico – paziente, così particolarmente delicato ai nostri giorni.

In una società post-contemporanea quale la nostra, contrassegnata dalla centralità della persona umana in tutti i suoi risvolti e dalla significativa tutela delle sue prerogative, ben si comprende come appaia difficile contemperare i plurimi interessi in giuoco connessi al trattamento del paziente: si pensi al suo diritto ad essere curato, al diritto-dovere del medico di svolgere la propria attività nelle condizioni di maggiore serenità possibile, alla necessaria efficienza dell'organizzazione amministrativa degli enti che erogano prestazioni sanitarie.

Non può che richiamarsi quindi il dettato della nostra Carta costituzionale, alla cui stregua inevitabilmente dovranno interpretarsi e lumeggiarsi la pluralità di interventi normativi che negli ultimi anni hanno interessato la materia.

Centrale, quindi il fondamentale principio di cui all'art. 2, che riconosce i fondamentali principi del personalismo e del solidarismo, da leggersi in combinato disposto con l'art. 32 della nostra *Grundnorm*, secondo cui *“La Repubblica tutela la salute come fondamentale diritto dell'individuo e interesse della collettività e garantisce cure gratuite agli indigenti. Nessuno può essere obbligato ad un determinato trattamento sanitario se non per disposizione di legge. La legge non può in nessun caso violare i limiti imposti dal rispetto della persona umana”*.

Tale precetto sintetizza, in un equilibrio perfetto ed invidiabile, le più alte aspirazioni che possano riporsi nei confronti di un sistema sanitario in un Paese democratico.

Di qui l'indissolubile legame intercorrente con la corretta organizzazione amministrativa del servizio-sanità, presupposto imprescindibile per l'efficiente erogazione delle prestazioni mediche.

Dai diritti fondamentali della persona passiamo quindi all' "ordinamento della Repubblica", all'organizzazione della P.A.: donde la centralità dell'art. 97 Cost., secondo cui *“I pubblici uffici sono organizzati secondo disposizioni di legge in modo che siano assicurati il buon andamento e l'imparzialità dell'amministrazione”*. Emerge quindi la centrale rilevanza dell'efficienza, del buon andamento, dell'economicità dell'azione amministrativa.

Sono termini ricorrenti, ben noti agli amministratori pubblici: l'intero sistema organizzatorio della P.A. pare impernarsi attorno agli stessi, alla stregua di un disegno riformatore originato dagli anni Settanta del secolo scorso. Si va dalla legge istitutiva del S.S.N. (l. n. 833/1978) alla l. n. 241/1990, passando per le riforme "Bassanini" (a cominciare dalla l. n. 59/1997) alla riforma del Titolo V della Costituzione.

Eppure, il principio di efficienza organizzatoria deve necessariamente confrontarsi con un altro fondamentale parametro, come lo stesso art. 97 Cost., modificato dalla l. cost. n. 1/2012, solennemente afferma: "Le pubbliche amministrazioni, in coerenza con l'ordinamento dell'U.E. assicurano l'equilibrio dei bilanci e la sostenibilità del debito pubblico".

Efficienza dell'organizzazione pubblica e del sistema sanitario nazionale; elevati livelli nell'erogazione delle prestazioni; decentramento delle funzioni amministrative; federalismo fiscale; vincoli di bilancio: queste le parole-chiave della complessa tematica che andremo a trattare.

Ed è proprio in questo contesto normativo che viene emanata la legge "Gelli-Bianco", il cui articolo 1 solennemente afferma: "La sicurezza delle cure è parte costitutiva del diritto alla salute ed è perseguita nell'interesse dell'individuo e della collettività. La sicurezza delle cure si realizza anche mediante l'insieme di tutte le attività finalizzate alla prevenzione e alla gestione del rischio connesso all'erogazione di prestazioni sanitarie e l'utilizzo appropriato delle risorse strutturali, tecnologiche ed organizzative. Alle attività di prevenzione del rischio messe in atto dalle strutture sanitarie e sociosanitarie, pubbliche e private, è tenuto a concorrere tutto il personale, compresi i liberi professionisti che vi operano in regime di convenzione con il S.S.N."

Appare apprezzabile l'approccio sistematico preso in considerazione dalla riforma normativa: la responsabilità del sanitario, e conseguentemente della struttura ospedaliera, costituiscono quindi un rischio ordinario dell'erogazione del servizio sanitario, e pertanto deve essere adeguatamente controllato e gestito secondo modelli di prevenzione dello stesso.

Non si considera più quindi l'errore del sanitario come evento disfunzionale episodico od occasionale; quest'ultimo assurge invece a rischio sistemico, che nella logica della corretta allocazione dello stesso ed alla stregua del parametro organizzatorio dell'efficienza della struttura sanitaria, deve essere efficacemente gestito. Donde la predisposizione di un adeguato protocollo organizzativo di controllo del rischio.

Come questo delicato equilibrio tra esigenze di efficienza dell'erogazione del servizio, gestione sistemica del rischio e controllo della spesa pubblica possano conciliarsi tra loro, spetterà alla prassi concreta definirlo.

Eppure, un tentativo di risistemazione organica dell'apparato amministrativo sanitario appare ormai ineludibile, soprattutto alla luce dei tempi di

emergenza sanitaria che stiamo oggi vivendo e che ha messo a dura prova la tenuta del sistema.

Sotto tale angolo prospettico, plurime risultano le innovazioni apportate dalla l. n. 24 del 2017: ci soffermeremo essenzialmente sulle diverse novità apportate con riferimento alle strutture sanitarie.

Cionondimeno, appare opportuno accennare anche alle altre disposizioni normative più significative sulla tematica della responsabilità medica.

Viene certamente in rilievo la specifica procedimentalizzazione delle linee-guida, che secondo l'art. 5 devono essere elaborate da enti ed istituzioni pubblici e privati, oltre che da società scientifiche e da associazioni tecnico-scientifiche delle professioni sanitarie iscritte in apposito elenco istituito e regolamentato con decreto del Ministro della salute. Peraltro, ove il caso concreto non dovesse essere regolato dalle raccomandazioni scientifiche disciplinate dalle linee-guida, occorrerà fare riferimento alle buone prassi medico-assistenziali.

La corretta esecuzione delle raccomandazioni previste dalle linee-guida, ovvero il rispetto delle buone prassi in assenza di *regulae artis* applicabili, avrà un fondamentale risvolto applicativo in punto di responsabilità dell' esercente la professione sanitaria, e, come si vedrà, con riguardo alla struttura sanitaria.

Ed invero, l'art. 6 della l. n. 24/2017 ha introdotto uno specifico art. 590-*sexies* nel codice penale, secondo cui, nel caso in cui a seguito dell'intervento medico dovessero cagionarsi delle lesioni o addirittura la morte del paziente, *“qualora l'evento si sia verificato a causa di imperizia, la punibilità è esclusa quando sono rispettate le raccomandazioni previste dalle linee guida come definite e pubblicate ai sensi di legge ovvero, in mancanza di queste, le buone pratiche clinico-assistenziali, sempre che le raccomandazioni previste dalle predette linee guida risultino adeguate alle specificità del caso concreto”*. Appare sostanzialmente evidente la distinzione rispetto al previgente disposto dell'art. 3 d.l. n. 158/2012, conv. in l. n. 189/2012 (c.d. decreto Balduzzi), che diversamente prevedeva che *“L'esercente le professioni sanitarie che nello svolgimento della propria attività si attiene a linee guida e buone pratiche accreditate dalla comunità scientifica, non risponde penalmente per colpa lieve. In tali casi resta comunque fermo l'obbligo di cui all'art. 2043 del codice civile. Il giudice, anche nella determinazione del risarcimento del danno, tiene debitamente conto della condotta di cui al primo periodo”*.

Ne è scaturito un complesso dibattito interpretativo in ordine alla corretta ermeneusi del nuovo disposto dell'art. 590-*sexies* c.p.: come distinguere concretamente l'imperizia dalla negligenza e dall'imprudenza, che costituiscono la connotazione obiettiva della colpa? Il sanitario risponderà anche nel caso in cui abbia errato a monte nella scelta delle linee-guida, ancorché abbia poi seguito quanto dalle stesse prescritto? *Quid iuris* nel caso

in cui, benché abbia individuato la linea guida corretta, il medico incorra in un'ipotesi di imperizia grave?

La soluzione offerta dalle Sezioni Unite della Corte di Cassazione (Cass. Pen., SS.UU., 22.02.2018 n. 8770) sul punto sembra avere chiarito solo in parte la questione.

Al riguardo, l'esercente la professione sanitaria risponde, a titolo di colpa, per morte o lesioni personali derivanti dall'esercizio di attività medico-chirurgica nelle seguenti ipotesi: se l'evento si è verificato per colpa (anche «lieve») da negligenza o imprudenza; se l'evento si è verificato per colpa (anche «lieve») da imperizia quando il caso concreto non è regolato dalle raccomandazioni delle linee guida o dalle buone pratiche clinico-assistenziali; se l'evento si è verificato per colpa (anche «lieve») da imperizia nella individuazione e nella scelta di linee guida o di buone pratiche clinico-assistenziali non adeguate alla specificità del caso concreto; se l'evento si è verificato per colpa «grave» da imperizia nell'esecuzione di raccomandazioni di linee guida o buone pratiche clinico-assistenziali adeguate.

Diversamente, con riferimento al regime della responsabilità civile del sanitario, la corretta attuazione delle raccomandazioni previste inciderà eventualmente in ordine al profilo del *quantum* risarcitorio dovuto.

E veniamo al cuore del tema.

Nella logica della corretta allocazione del rischio sanitario, il sistema predisposto dalla legge Gelli-Bianco sembra orientarsi verso la predisposizione di idonei modelli di prevenzione.

Il modello organizzativo all'uopo previsto appare tutto orientato in tal senso ed inserito in un più ampio contesto amministrativo improntato all'efficienza ed alla trasparenza.

Di qui innanzitutto l'istituzione del Garante per il diritto alla salute, tenuto alla verifica delle segnalazioni di eventuali disfunzioni da parte dei cittadini con riferimento all'erogazione delle prestazioni sanitarie e disciplinato dalla legislazione regionale.

Ancora, l'art. 3 prevede l'istituzione dell'Osservatorio nazionale delle buone pratiche sulla sicurezza nella sanità presso l'Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali (AGENAS).

Compito precipuo dell'osservatorio risulterà l'acquisizione dai Centri per la gestione del rischio sanitario e la sicurezza del paziente, dei dati regionali relativi ai rischi ed eventi avversi, nonché alle cause, all'entità, alla frequenza ed all'onere finanziario del contenzioso e, anche mediante la predisposizione, con l'aiuto delle società scientifiche e delle associazioni tecnico-scientifiche delle professioni sanitarie, di linee di indirizzo, l'elaborazione di idonee misure per la prevenzione e gestione del rischio sanitario ed il monitoraggio delle buone pratiche per la sicurezza delle cure nonché per la formazione e l'aggiornamento del personale esercente le professioni sanitarie.

In attuazione del principio di trasparenza, e sulla scia del più generale obiettivo di rendere la P.A. una “casa di vetro”, l’art. 4 della l. n. 24/2017 prevede la specifica puntualizzazione dei termini procedurali per l’ostensione dei documenti sanitari ai soggetti interessati, così integrandosi le disposizioni di cui alla legge n. 241/1990 in materia di accesso documentale, prevedendosi al riguardo un termine di sette giorni per la consegna degli stessi.

Si badi, tale disposizione risulterà applicabile anche con riferimento alle strutture sanitarie private, in quanto comunque esercenti attività di pubblico interesse, ai sensi dell’art. 22 della l. n. 241/1990.

Le strutture sanitarie sono altresì obbligate alla pubblicazione sui propri siti internet dei dati relativi ai risarcimenti erogati nell’ultimo quinquennio.

Altro punto di snodo focale della riforma investe il sistema della responsabilità civile.

Al riguardo, realmente innovativo risulta senz’altro il regime giuridico volto a regolare l’ipotesi dell’illecito civile commesso dal medico ospedaliero. Nel caso di specie, infatti, scardinandosi un orientamento ormai consolidato da tempo, su cui nemmeno il decreto Balduzzi era riuscito ad incidere, si è arrivati a positivizzare esplicitamente una forma di responsabilità extra-contrattuale.

In precedenza infatti, alla stregua della dottrina tedesca del *contatto sociale qualificato*, si arrivava a ritenere che, nonostante l’assenza di un vero e proprio contratto *stricto sensu* inteso intercorrente tra paziente e medico, essendo quest’ultimo dipendente solo dalla struttura ospedaliera, cionondimeno, per la specifica ingerenza sulla persona del malato veniva ad innestarsi una situazione di affidamento da parte di quest’ultimo atta a generare degli obblighi sostanzialmente contrattuali intercorrenti tra le parti.

Notevoli i risvolti applicativi in ordine alla differenza intercorrente tra responsabilità extracontrattuale ed *ex contractu*. Tra gli altri, si rileva come nel primo caso sarà il paziente a dover dare la prova degli elementi costitutivi dell’illecito (danno, condotta e nesso eziologico), laddove con riguardo alla responsabilità contrattuale il paziente doveva soltanto provare il danno e la sua riconducibilità nell’occasione dell’intervento medico, gravando sul sanitario l’onere di dimostrare di essere stato diligente nel trattamento; inoltre, se l’illecito contrattuale si prescrive in dieci anni, quello extra-contrattuale in cinque.

Appare quindi notevolmente evidente il *favor* impresso dal legislatore nei confronti del medico ospedaliero; resta chiaramente impregiudicata la posizione giuridica del medico che abbia autonomamente stipulato un contratto d’opera con il paziente, rientrandosi nuovamente nel regime della responsabilità contrattuale.

Diverso risulta il regime giuridico della responsabilità della struttura sanitaria. Trattasi di una ricostruzione già ampiamente condivisa dalla giurisprudenza, diversamente da quanto accaduto con riferimento alla posizione del medico ospedaliero, come si è detto.

Il legislatore del 2017 ha avuto quindi in tal senso il merito di sistematizzare a livello normativo quanto la prassi dottrinale e giurisprudenziale aveva già da tempo riconosciuto.

Nel caso di specie, infatti, la struttura sanitaria, sia essa pubblica o privata, risponderà sempre a titolo di responsabilità contrattuale nei confronti del paziente danneggiato, alla stregua degli artt. 1218 e 1228 c.c.

Nelle ipotesi *de quibus*, infatti, il paziente verrebbe a concludere con la struttura sanitaria un vero e proprio contratto di “spedalità”, dal contenuto atipico, avente ad oggetto non già soltanto la somministrazione delle cure, ma tutti i servizi accessori richiesti dall’adempimento della prestazione principale (accoglimento nella struttura, ricovero, somministrazione dei pasti, ecc.). Ne deriva come il medico curante assuma rilievo di mero ausiliario nell’esecuzione di una prestazione dovuta dalla struttura ospedaliera (ai sensi dell’art. 1228 c.c.), del cui esatto adempimento comunque quest’ultima risponderà a titolo di illecito contrattuale.

Ad eguali conclusioni si addivene anche con riferimento allo svolgimento di prestazioni sanitarie in regime di libera professione intra muraria ovvero nell’ambito di attività di sperimentazione e di ricerca clinica, ovvero in regime di convenzione con il S.S.N., oltre che con riguardo all’ipotesi della telemedicina.

In tal senso, sembrano risolversi definitivamente i dubbi in ordine al regime giuridico relativo alla posizione dell’operatore sanitario che eserciti attività di libera professione *intra moenia*: anche in tali ipotesi sussisterà quindi la responsabilità contrattuale della struttura sanitaria per il caso di illecito posto in essere dal medico.

Ad ogni modo, il rispetto da parte del medico delle linee-guida ovvero delle buone prassi medico assistenziali inciderà, come detto, solo in un punto di riduzione del *quantum* risarcitorio dovuto al paziente.

Lo stesso art. 7 della l. n. 24/2017 rimanda poi, ai fini della definizione delle modalità di liquidazione del danno biologico, alle tabelle previste dal Codice delle assicurazioni con riferimento alla responsabilità da circolazione dei veicoli.

L’art. 9, inoltre, prevede le modalità di regolamentazione dell’azione di *rivalsa* da parte della struttura sanitaria nei confronti dell’operatore sanitario dipendente.

In tal senso, appare significativo rilevare come la struttura sanitaria possa esercitare l’azione *de qua* esclusivamente nel caso di *dolo* o *colpa grave* da parte del medico: sicché, qualora si incorra in un’ipotesi di mera *colpa lieve*,

se il danneggiato agisce esclusivamente nei confronti della struttura sanitaria, ferma restando la responsabilità risarcitoria di quest'ultima – e salva la rimodulazione nel *quantum* del risarcimento nel caso di corretta esecuzione delle raccomandazioni delle linee-guida da parte del medico-, il medico non potrà essere chiamato a restituire alla propria struttura di appartenenza quanto da questa versato a favore dei pazienti danneggiati.

Peraltro, qualora il medico non intervenga nel giudizio risarcitorio originario, la struttura sanitaria potrà esercitare la rivalsa, quando possibile, soltanto quando il risarcimento sia già stato liquidato ed entro il termine di decadenza annuale; né in tali ipotesi la sentenza pronunciata nel giudizio risarcitorio *de quo* farà stato anche nei confronti del medico che non abbia preso parte al giudizio.

Tale regime giuridico risulta applicabile con riferimento alle strutture sanitarie private; nel caso di illecito commesso da medico dipendente di una struttura pubblica, verrà in giuoco invece un'ipotesi di responsabilità erariale indiretta dello stesso nei confronti dell'ente pubblico.

Nondimeno, troverà comunque applicazione il regime della limitazione della rivalsa ai casi di dolo e colpa grave del medico ospedaliero: stavolta non già in ragione di una scelta discrezionale del legislatore, come avvenuto con riferimento alle strutture private, ma perché si tratta di un'ipotesi peculiare di responsabilità amministrativa,

disciplinata in tali termini ed in via sistematica dalla l. n. 20/1994.

Ad ogni modo, nella determinazione della quantificazione del danno erariale a carico del medico, sarà tenuta in considerazione anche l'esistenza di situazioni di fatto di particolare difficoltà: in particolare saranno ritenute rilevanti anche le eventuali disfunzioni di tipo organizzativo della struttura sanitaria pubblica in cui l'esercente la professione sanitaria ha operato.

Sotto tale specifico profilo, quindi, il legislatore ha voluto prendere in considerazione anche le ipotesi di evidente difficoltà organizzativa in cui il medico ha operato: occorre tuttavia rimarcare come tale limite assumerà rilievo esclusivamente con riferimento ai rapporti interni intercorrenti tra la struttura sanitaria e il medico, non già quindi con riguardo all'obbligazione risarcitoria cui lo stesso medico ovvero la struttura saranno tenuti eventualmente nei confronti del paziente.

Sempre nella logica manageriale orientata all'efficienza della struttura amministrativa pubblica, il quinto comma della disposizione in commento sancisce come per i tre anni successivi al passaggio in giudicato della decisione di accoglimento della domanda di risarcimento proposta dal danneggiato, l'esercente la professione sanitaria delle strutture pubbliche non potrà essere preposto ad incarichi professionali superiori rispetto a quelli ricoperti ed il giudicato costituirà oggetto di valutazione puntuale da parte dei commissari nei pubblici concorsi per incarichi superiori.

Viene altresì introdotto un limite quantitativo all'esercizio della rivalsa amministrativa da parte degli enti pubblici, oltre che della rivalsa della struttura privata, nel caso di accoglimento della domanda risarcitoria proposta avverso la struttura sanitaria stessa ovvero l'assicurazione competente per l'illecito commesso dall'esercente la professione sanitaria dipendente: limite rilevante esclusivamente nei casi di colpa grave.

Nel giudizio di rivalsa il giudice potrà desumere argomenti di prova dall'istruttoria del procedimento instaurato dal danneggiato avverso le strutture sanitarie, sempre che l'operatore sanitario sia stato parte del giudizio. La corretta allocazione del rischio sanitario viene altresì gestita anche mediante la predisposizione di un obbligo assicurativo a carico delle strutture sanitarie e sociosanitarie pubbliche e private, che ai sensi dell'art. 10 della l. n. 24/2017 dovranno essere provviste di copertura assicurativa o di altre analoghe misure per la responsabilità civile verso terzi e per la responsabilità civile verso prestatori d'opera, anche per danni cagionati dal personale a qualunque titolo operante presso le strutture sanitarie o sociosanitarie pubbliche e private, compresi coloro che svolgono attività di formazione, aggiornamento nonché di sperimentazione e di ricerca clinica.

Parimenti dicasi con riguardo alle prestazioni sanitarie svolte in regime di libera professione intramuraria ovvero in regime di convenzione con il S.S.N., oltre che a mezzo di telemedicina.

Tale obbligo assicurativo risulta imposto anche a copertura dell'obbligazione risarcitoria dell'operatore sanitario dipendente di cui all'art. 3, comma VII della legge Gelli.

Diversamente, sarà il sanitario direttamente gravato dell'obbligo assicurativo *de quo* qualora operi in regime libero-professionale all'interno delle stesse strutture, ovvero nel caso in cui si avvalga delle stesse nell'adempimento della propria obbligazione assunta con il paziente, ovvero operi al di fuori delle stesse.

Ad ogni modo, anche il medico dipendente di strutture sanitarie, pubbliche o private che siano, è onerato di assicurarsi in ordine agli eventuali illeciti professionali dovuti a *colpa grave*, al fine evidentemente di coprire l'eventuale esercizio della rivalsa da parte della struttura sanitaria. Quest'ultima dovrà poi pubblicare sul proprio sito *internet* l'individuazione dell'ente assicurativo competente, oltre all'intero contenuto della polizza assicurativa.

Appare significativo rilevare come l'obbligo a contrarre *de quo* assume portata essenzialmente unilaterale: non è infatti previsto analogo obbligo a carico delle società assicurative. Peraltro, l'obbligatorietà della stipula è differita all'adozione dei decreti attuativi ministeriali, tutt'ora non emanati.

Molto interessante la previsione alternativa alla stipula dell'assicurazione a carico delle strutture sanitarie: nel caso in cui non dovesse addiversarsi alla copertura del rischio a mezzo di polizza assicurativa, dovranno predisporci “*analoghe misure per la responsabilità civile verso terzi e verso i prestatori d'opera*”.

Molto verosimile immaginare che tali misure consistessero nell'appostamento di specifici capitoli di bilancio vincolati per il risarcimento dei danni in esame: plurime le critiche dottrinali al riguardo, trattandosi di oneri, in definitiva, gravanti direttamente sull'intera collettività.

Appare interessante rilevare poi come l'art. 10, VI comma della legge Gelli, nel fare riferimento al decreto ministeriale da emanare, statuisce come lo stesso debba definire oltre ai “*requisiti minimi di garanzia e le condizioni generali di operatività delle altre analoghe misure, anche di assunzione diretta del rischio*”, anche “*la previsione nel bilancio delle strutture di un fondo rischi e di un fondo costituito dalla messa a riserva per competenza dei risarcimenti relativi ai sinistri denunciati*”.

Tale disposizione sembrerebbe quindi predisporre uno specifico obbligo in capo alle strutture sanitarie di istituire un fondo costituito dalla messa a riserva per competenza dei risarcimenti relativi a sinistri denunciati: tale disposizione sembrerebbe *prima facie* non coordinarsi quindi con quanto previsto al primo comma della medesima norma, che prevedeva *le misure analoghe* come semplice alternativa alla mancata copertura assicurativa.

Il concreto funzionamento del sistema non potrà che valutarsi quindi soltanto al momento dell'effettiva emanazione dei decreti attuativi. Sicuramente però, in assenza di una puntuale regolazione delle modalità di funzionamento del fondo, si nutrono dubbi in ordine al fatto che lo stesso possa costituire una sicura garanzia a favore dei danneggiati.

Gli articoli 11 e 12 sono dedicati alla definizione dell'estensione della garanzia assicurativa, oltre che dell'azione diretta del danneggiato avverso l'ente assicuratore, mentre l'art. 13 disciplina l'obbligo di comunicazione all'operatore sanitario da parte della struttura sanitaria e dell'ente assicurativo dell'instaurazione del giudizio risarcitorio, e saranno oggetto di approfondita analisi nelle prossime relazioni.

Particolarmente interessante pure la previsione di un fondo di garanzia per il risarcimento dei danni nei casi particolari previsti dalla legge.

Infine, è previsto un tentativo obbligatorio di conciliazione come condizione di procedibilità dell'azione risarcitoria, oltre che la regolamentazione delle modalità del conferimento della c.t.u. secondo i principi di competenza professionale e collegialità.

Conclusivamente può dirsi che il tentativo di riforma del sistema del rischio sanitario appaia ancora *in fieri*, a maggior ragione tenuto conto delle attuali

contingenze emergenziali, che inevitabilmente incideranno in un'ulteriore prospettiva di riforma del Sistema sanitario nazionale.

Sicuramente apprezzabile, comunque, come si è detto, risulta la tendenza della legge Gelli a sistematizzare il rischio sanitario nell'alveo di una più ampia gestione ed allocazione dello stesso.

Appare tuttavia inevitabile un *deficit* di fondo, che mina alla base il complesso sistema su cui si impernia il regime della responsabilità dell'operatore sanitario: il tentativo di predeterminazione del comportamento e della gestione del paziente a mezzo degli standard propri delle *linee-guida*.

Il tutto per la semplice ragione per cui, l'essere umano "non è un'autostrada o un edificio da ristrutturare": la sua cura e la sua tutela non si prestano ad un severo irrigidimento all'interno di regole e cautele predisposte come se lo fosse o come se tutti i corpi umani avessero identiche caratteristiche. Il sanitario non può che necessariamente adattare le sue conoscenze alle peculiari contingenze del caso concreto.

Concetti che non potranno sfuggire nell'approccio alla tematica della responsabilità medica, tenendo sempre presente che non si tratta solo della gestione di "malattie", o di calcoli attuariali per la gestione del rischio assicurativo, ma innanzitutto di malati.

IL RAPPORTO MEDICO INFERMIERE VISTO DAL CARDIOLOGO CLINICO

**G. Bellizzi, G. Bianchino, F. Botticella, A. Di Gianni, C. Dragonetti,
P. Gualdiero, P. Guarino, C. Lo Conte, G. Manganelli, S. Minichiello,
V. Pellecchia**

*U.O.C. Cardiologia UTIC - Ospedale "S.Ottone Frangipane"
Ariano Irpino (Av) - ASL AV*

Certamente un ambito nel quale il ruolo infermieristico si è particolarmente evoluto nel corso degli ultimi anni è quello cardiologico e tale evoluzione ha un legame particolarmente intenso con l'importante sviluppo tecnologico che questa branca ha vissuto, a partire soprattutto dagli anni '80. Ovviamente le migliorate conoscenze, ma soprattutto gli straordinari progressi tecnologici hanno permesso che l'aspettativa e la qualità di vita dei pazienti con cardiopatia crescessero di pari passo e in maniera significativa .

In questa realtà così segnata in trasformazione, la professione infermieristica ha avuto la necessità di tenere il passo alla stessa maniera, unitamente, è ovvio, alla crescita professionale della classe medica, con la quale ,oltretutto è stato necessario perfezionare meccanismi di collaborazione e di interscambio sempre più stretti.

Oggi , un infermiere impegnato nel mondo cardiologico, deve esprimere una professionalità , una capacità gestionale e relazionale e una importante competenza specialistica .

La competenza infermieristica oggi deve attuarsi in contesti cardiologici che vanno dalla fase pre ospedaliera (un esempio , al riguardo, per restare nei nostri ambiti territoriali, è quello delle fasi precoci della sindrome coronarica acuta e della rete IMA) , alla gestione del paziente ospedalizzato necessitante di procedure cardiologiche interventistiche con utilizzo di strumentazione specifica, al trattamento del soggetto critico e instabile fino ad arrivare la cardiopatico cronico, frequentemente con multipatologia.

FASE PREOSPEDALIERA

Già in questa fase l'infermiere svolge un ruolo assolutamente importante: a lui tocca la ricezione delle chiamate dei soggetti affetti da dolore toracico, potenzialmente colpiti da sindrome coronarica acuta (SCA). In questo senso a lui compete la necessità di colloquiare col paziente, porre le domande appropriate , gestire l'inevitabile ansia di chi è dall' altra parte del filo, attribuire un punteggio ai sintomi riferiti e a quanto ad essi correlato, al fine di stabilire con gli score opportuni, la probabilità di SCA, concordando infine, col medico di centrale l'invio rapido dell'automezzo più opportuno sul luogo

dell'evento e quindi verso la sede in cui il paziente stesso possa ricevere il trattamento più appropriato.

AREA UTIC

Spesso in questo ambiente, ci si trova di fronte ad un paziente instabile , da un punto di vista emodinamico e l'intesa con il sanitario chiamato a trattarlo , risulta fondamentale. Per l'infermiere risulta fondamentale conoscere a fondo la patologia di base , ma anche gli eventuali trattamenti a cui il paziente stesso possa essere già stato sottoposto (procedure emodinamiche, impianto di Pacemaker temporaneo, cardioversione elettrica o farmacologica). E' essenziale che l'equipe lavori con un grado di affiatamento consolidato e collaudato affinché le disposizioni che possano giungere dal medico, risultino ben note e soprattutto riferite a schemi e/o protocolli più volte adottati e che vengano messi in essere in maniera pressoché automatica quanto a sequenza di esecuzione ed eventuali dosaggi.

L'infermiere deve saper gestire tutte le attrezzature elettromedicali che vengono utilizzate per un paziente in UTIC, dal monitor al defibrillatore ai ventilatori / C-PAP alle pompe infusioni, agli apparecchi automatici per il massaggio cardiaco. Gli infermieri tra l'altro hanno anche responsabilità sugli apparecchi elettromedicali come descritto nel contratto del Comparto Sanità, che indica come essi debbano avere cura della strumentazione loro affidata , anche per evitare usi impropri o pericolosi .

Per questo motivo l'infermiere che oggi presti il proprio servizio in UTIC deve necessariamente essere affiancato inizialmente da personale esperto, oltre a partecipare a continue attività di formazione teorica, in particolare sulle tecniche di monitoraggio emodinamico e rianimazione cardiopolmonare, oltre che pratica, nella gestione delle varie attrezzature , soprattutto quelle di più frequente utilizzo (dal PMK temporaneo al contropulsatore aortico).

AREA POST INTENSIVA

Premettendo che spesso gli infermieri si alternano fra area prettamente intensiva e post intensiva,

l'incremento dell'età dei pazienti, sta facendo sì che i pazienti afferenti in questa area presentino numerose comorbidità e questo impone anche all'infermiere di entrare in comunicazione, oltre che con il cardiologo, anche con l'internista, il neurologo , il nefrologo o ancora altri specialisti.

Generalmente il paziente di questa area proviene dall' area intensiva e pertanto va seguiti con occhi particolarmente attenti, per il rischio concreto del precipitare di condizioni di apparente stabilità. Frequentemente gli utenti di tale area continuano ad essere monitorati per via telemetrica e dunque anche in questo caso è necessario che l'infermiere abbia piena padronanza di tali apparecchiature .

Ma al tempo stesso, il paziente si avvicina alla dimissione e pertanto il personale infermieristico assume anche il ruolo di “counselor”, offrendo tutte le informazioni possibili, relativamente a stili di vita e modalità di assunzione del trattamento terapeutico domiciliare.

Anche in questo caso, l’aggiornamento continuo in termini di percorsi è assolutamente un elemento indispensabile.

AREA AMBULATORIALE

E’ questo l’ambito nel quale probabilmente il ruolo infermieristico risulta ancora più importante. L’ infermiere , infatti, oltre a gestire la pianificazione degli appuntamenti e ad avere un ruolo educativo assolutamente fondamentale per il paziente, affianca, se possibile, ancora più strettamente il medico, assistendolo e collaborando con lui in alcuni ambiti specifici; l’assistenza, per esempio, in esami specifici come il test ergometro o il tilt test, attraverso la valutazione dei parametri vitali, oppure collaborando strettamente in esami come l’eco transesofageo, in cui il paziente viene sottoposto a blanda sedazione , come l’eco stress in cui il coordinamento fra medico e infermiere nel realizzare i vari step dell’esame risulta fondamentale, ovvero come nei controlli dei device di elettrostimolazione nei quali all’infermiere è richiesta assoluta competenza nell’ ambito dell’utilizzo dei programmatori.

IL FUTURO DEGLI INFERMIERI IN CARDIOLOGIA

Siamo ormai all’interno di una vera rivoluzione nel campo infermieristico, che , val bene ricordarlo, non è più organizzato in collegio, ma in vero ordine professionale, con autonomia di azione e anche con responsabilità crescenti. Proprio per questo e ancor di più, in un ambito delicato come quello cardiologico, l’ infermiere è chiamato ad avere competenze specialistiche, meglio ancora se documentate e certificate, che rappresentino anche uno strumento di elevazione dello standard di un reparto.

E tali competenze vanno continuamente accresciute ed aggiornate in modo attivo e propositivo.

Di pari passo risulta evidentemente indispensabile il coordinamento fra tali figure e quelle dei medici cardiologi specialisti, che soprattutto in un ambito delicato quale quello dell’urgenza emergenza risulta fondamentale per il raggiungimento dell’ obiettivo della salute del paziente.

BIBLIOGRAFIA

- Position paper ANMCO: Bisogni assistenziali del malato cardiopatico complesso: dalla fase acuta alla fase cronica -G Ital Cardiol 2019;20(10):593-608

- Nursing in cardiology: state of the art and frontiers of knowledge.

Barros ALBL, Cavalcante AMRZ.Rev Bras Enferm. 2017 May-Jun;70(3):451-452. doi: 10.1590/0034-7167.2017700301

- Linee Guida STEMI - ESC 2017

- Linee Guida NSTEMI ESC 2020

IL RAPPORTO MEDICO-INFERMIERE VISTO DALL'INFERMIERE

Gerardo Gallo

S.C. Cardiologia Ospedale San Luca Vallo della Lucania

Premessa

Le professioni su cui poggia l'intero sistema sanitario sono quella medica e quella infermieristica. I medici e gli infermieri, infatti, insieme rappresentano gran parte degli 820 mila dipendenti della sanità. Pur avendo ruoli e responsabilità diversi, condividono gli stessi spazi di lavoro, le stesse organizzazioni, gli stessi pazienti e purtroppo anche le stesse restrizioni sanitarie.

Dall'egemonia alla collaborazione.

Il processo di modernizzazione della sanità, specie nei paesi più economicamente sviluppati, ha cambiato in modo sostanziale non solo il rapporto tra Medico e Paziente, ma anche tra Medico ed Infermiere. Queste due figure professionali, preminenti nella cura e nell'assistenza del paziente, sono sicuramente e identificati come i perni fondamentali intorno a cui ruota l'intero, complesso sistema sanitario e sono a giusta ragione distinte da tutte le altre categorie sanitarie.

La figura del medico è la più antica e presente sin dagli albori della cultura e della pratica medica: responsabile della conservazione della salute e della vita, della prevenzione e della terapia delle forme morbose, ha consolidato il suo status sociale a partire dal XIX secolo con l'instaurarsi della medicina clinica. Il riconoscimento della efficacia dell'azione medica, fondata su una cultura scientifica sempre più ampia, consapevole e tecnologica, ha portato nel corso dei decenni alla nascita di una figura medica capace di esercitare un evidente potere esclusivo sul paziente, in virtù di una supremazia fondata sulla cultura di tipo scientifico, sulla prevalenza surrettizia di tipo gerarchico e su di una sorta di egemonia di tipo funzionale, basata sia sulla responsabilità esclusiva del medico nelle decisioni diagnostiche e terapeutiche sia sulla gestione pratica del paziente. Il medico sembrava rivendicare lo stesso potere anche nei confronti delle altre figure sanitarie che collaboravano a vario titolo e in diversa misura al trattamento del paziente. In particolare, gli infermieri erano considerati, anche sul piano meramente culturale, non solo dei sottoposti, ma anche degli esecutori "passivi" delle decisioni mediche, in ragione di una scala gerarchica che si reggeva sull'autorità del ruolo del medico.

Nei primi anni novanta dello scorso secolo, solo apparentemente lontani, molteplici normative e numerose riforme del sistema sanitario hanno di fatto progressivamente cambiato i rapporti fra medico ed infermiere.

Non si vuole, qui, ricordare solamente la trasformazione delle scuole delle Professioni Sanitarie in Corsi di Laurea Breve, ma anche e soprattutto l'evoluzione e la maturazione negli anni di una figura professionale quale quella dell'infermiere che, da semplice esecutrice da mansionario, si è evoluta in una figura più completa e complessa. In altre parole l'infermiere che prima svolgeva mansioni suddivise in tre categorie sostanziali (in autonomia, dietro prescrizione, sotto il controllo medico) adesso partecipa al percorso clinico con interventi attivi, con cognizione delle cause e degli effetti e, infine, con sempre maggiore consapevolezza.

Se in talune occasioni dettate da situazioni di emergenza, il tempo e l'occasione per la condivisione delle scelte viene a mancare per oggettivi motivi, è proprio la consapevolezza del pensiero clinico e delle azioni che ne conseguono a porre l'infermiere in un nuovo ruolo di responsabilità, consapevolezza che deriva proprio da un nuovo percorso culturale sempre più articolato, profondo e completo.

Anche i dettati di legge, nel corso degli anni, si sono adeguati progressivamente all'inevitabile cambiamento dei tempi e delle conoscenze: dalla legge 42 del 1942 al decreto 739 del 1994 si è delineato il nuovo profilo dell'infermiere quale professionista pienamente responsabile e responsabilizzato.

La medicina moderna, che trova nella complessità l'occasione per misurare la propria capacità di comprensione e di azione, ha visto negli ultimi 10 -20 anni una profonda trasformazione culturale ed operativa delle figure professionali che lavorano al suo interno sia sul piano tecnologico che diagnostico e terapeutico.

D'altra parte, la sempre maggior rilevanza e diffusione di patologie croniche ed il progressivo incremento dell'età media dei pazienti hanno ulteriormente modificato le modalità di approccio al paziente stesso sia sul piano della comunicazione che delle prestazioni sanitarie. Non vi è dubbio, quindi, che il rapporto fra medico ed infermiere deve essere improntato ad una collaborazione sempre più stretta pur nei rispettivi ruoli istituzionali che vede l'infermiere come elemento cardine attorno al quale e con il quale disegnare e costruire il piano assistenziale ed il percorso clinico.

Collaborare si può, anzi si deve...

La collaborazione tra le diverse figure sanitarie sembra costituire quasi un imperativo della gestione dell'U.O. in sanità, visto che oltre 7 dirigenti su 10 la "promuovono" o la "impongono" (rispettivamente 67,9% e 5,1%); tuttavia nel 22,8% dell'U.O. i dirigenti non affrontano affatto la questione della

collaborazione tra le diverse figure sanitarie, mentre il 42% la "tollera" non incentivandola, ed un residuale 0,5% la ostacola.

Un modello di gestione volta a favorire la collaborazione tra le diverse figure sanitarie si correla direttamente alla qualità del clima relazionale: nell'U.O. in cui tale collaborazione sia favorita ("promossa" o "imposta ") oltre il 95% dei medici si dice infatti soddisfatto delle relazioni con gli altri colleghi (95,6% con gli altri medici, 97,3% con gli infermieri e 94,1% con le altre figure sanitarie), mentre laddove la collaborazione sia "tollerata", "ostacolata" o "non affrontata", i medici intervistati segnalano maggiori criticità, raggiungendo gli insoddisfatti il 14,3% per quanto riguarda il rapporto con gli infermieri il 13,2% con gli altri medici e il 12,2% con le altre figure sanitarie.

E' la soddisfazione il sentimento dominante tra i medici intervistati in merito ai rapporti instaurati con le altre figure sanitarie operanti nella propria U.O.. Pur a fronte di una dichiarazione trasversalmente plebiscitaria, la più alta percentuale di medici soddisfatti del rapporto con gli infermieri si riscontra nell'area intensiva e dell'emergenza-urgenza (96,8%, a fronte del valore "minimo" del 91,3% nell'area Medica).

Processi decisionali condivisi ...

La compartecipazione alla gestione del paziente emersa osservando la relazione di aiuto tra medici ed infermieri, non sembra modificare la struttura e la divisione dei processi decisionali, in particolare laddove questi riguardino le scelte terapeutiche, che l'85,9% dei medici intervistati afferma di assumere da solo; soltanto l'8,4% dei medici opera insieme agli infermieri le scelte terapeutiche, mentre una percentuale ancora inferiore (5,4%) le condivide con l'intero staff sanitario.

La cooperazione ...

La cooperazione tra le diverse figure sanitarie ha il suo obiettivo primario nella tutela del paziente e della sua salute e investe trasversalmente i diversi processi di presa in carico, di cura e di gestione complessiva dei pazienti. Proprio nelle decisioni relative a questo ambito 8 medici intervistati su 10 (il 79,9%) affermano di aver ricevuto aiuto da un infermiere.

Di poco inferiori sono le percentuali per le decisioni sulla gestione delle degenze, mentre una maggiore diversificazione c'è per quanto riguarda le decisioni terapeutiche: in questo caso è elevato l'aiuto tra i colleghi medici (82,2% dei casi), ma c'è anche quello degli infermieri che aiutano nel 41,2% dei casi il medico in un altro ambito "teoricamente" di sua esclusiva competenza.

La ricerca dimostra che c'è bisogno di professionalità sempre maggiore e soprattutto di una forte collaborazione trasversale per aiutare davvero il

cittadino e ottimizzare i servizi. Si devono abbandonare quindi le trincee ideologiche e nessuna categoria professionale deve rassegnarsi ad essere quella di tanti anni fa né pretendere di prevalere su nessun'altra. La parola magica, la chiave del futuro, è fare rete e collaborare.

Ognuno con le proprie competenze che devono e possono, la ricerca la sottolinea, crescere e cambiare perché l'evoluzione dell'assistenza lo "richiede".

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

-EU.R.E.S. ricerche economiche e sociali -

-Giornale IPASVIN 4 -2012

-L'infermiere 1/2008 Aggiornamenti / Studi ed esperienze Genova

-DMS 14 settembre 1994 n. 739 Regolamento concernete la individuazione della figura e del relativo profilo professionale dell'infermiere.

IL RAPPORTO MEDICO-INFERMIERE VISTO DAL CARDIOLOGO INTERVENTISTA

Fortunato Scotto di Uccio,
Cardiologia UTIC-Emodinamica Ospedale del Mare ASL NAI

Il rapporto tra infermiere e cardiologo interventista non può prescindere dalla rivalutazione del ruolo dell'infermiere nel Laboratorio di Emodinamica alla luce di quella che è stata nel corso degli anni l'evoluzione della cardiologia interventistica dove a l'accrescersi delle conoscenze, della diagnostica delle tecniche per il trattamento non invasivo delle malattie non può prescindere dalle competenze specifiche anche del personale infermieristico. Pertanto oggi un ruolo centrale occupano l'organizzazione e le attività dell'infermiere in emodinamica.

I servizi erogati dall'emodinamica possono essere di natura diagnostica, come il cateterismo cardiaco e la coronarografia, ma anche all'utilizzo di strumentazione per la diagnostica morfologica-funzionale come IVUS, OCT, FFR oppure di natura terapeutica come l'angioplastica coronarica con l'impiego di tecniche di rivascularizzazione come rotablator e il laser coronarico, i sistemi di assistenza ventricolare per il trattamento del shock cardiogeno quali il contropulsatore aortico e l'impella, la valvuloplastica aortica/mitrale, la TAVI, la Mitral-clip, la chiusura del forame ovale e dell'auricola sinistra in pazienti che non possono assumere terapia anticoagulante, la pericardiocentesi. In questo ambito l'infermiere ha un ampio margine di autonomia, che va dal controllo e gestione delle apparecchiature, alla preparazione del paziente fino alla "strumentazione" dell'intervento sul campo operatorio.

L'attività ed organizzazione di un laboratorio di emodinamica è simile a quello di una sala operatoria. Ogni giorno viene redatta dal medico responsabile una lista operatoria per il giorno seguente, tenendo in considerazione le priorità delle patologie da trattare e del regime di ricovero adottato.

Il numero di infermieri deve essere di almeno 2 in caso di attività giornaliera su una sola sala, e almeno 3 se il lavoro si svolge contemporaneamente su 2 sale. Ogni procedura richiede generalmente la presenza di 3 infermieri di emodinamica, un medico emodinamista ed un tecnico radiologo, fatto salvo per procedure complesse che possono integrare altre figure come, ad esempio, l'anestesista o il medico di 118.

I 3 infermieri collaborano nella presa in carico del paziente; prima dell'ingresso in sala, si compila una check-list dove vengono segnalati i dati salienti ai fini della procedura, poi si prosegue con il posizionamento e

monitoraggio del paziente sul lettino radiologico. A questo punto ogni infermiere assume un ruolo specifico:

- **l'infermiere al poligrafo** esce dalla sala e si posiziona ai monitor; controlla i parametri vitali del paziente, raccoglie e comunica i dati rilevati al tecnico radiologo (TSRM) che li riporta sull'applicativo di refertazione informatizzato.
- **l'infermiere di sala** rimane a disposizione degli operatori, radioprotetto; si occupa principalmente della somministrazione dei farmaci e dell'apertura sterile dei presidi richiesti dall'emodinamista.
- **l'infermiere "lavato"** collabora con l'emodinamista al tavolo operatorio; la sua peculiarità consiste nel muovere l'arco angiografico nelle proiezioni richieste, preparare correttamente tutti gli strumenti e assistere il medico nell'esecuzione della procedura, infine effettuare l'emostasi arteriosa attraverso l'applicazione di braccialetti o bendaggi compressivi.

Inoltre per il corretto funzionamento ed organizzazione di una sala di emodinamica deve essere prevista la figura di un infermiere professionale (coordinatore-capo sala) dedicato alla gestione del magazzino dei materiali, al carico ed allo scarico degli stessi durante ciascuna delle procedure, al fine di ottenerne un appropriato approvvigionamento.

Le responsabilità

Essendo un luogo ad alta tecnologia, l'infermiere è responsabile del corretto allestimento e gestione di tutte le attrezzature presenti in sala. Ogni mattina viene effettuata la verifica funzionale dei defibrillatori, respiratori e temperatura del frigorifero con annotazione su registro di chi esegue il controllo. Mensilmente si controllano le scadenze di tutto il materiale presente in sala, segnalando anche le scadenze prossime.

Al termine di ogni procedura viene redatta la scheda infermieristica contenente tutti gli eventi, farmaci e azioni eseguite in sala; è responsabilità dell'infermiere di sala, controllare la correttezza delle informazioni descritte e apporre la firma a garanzia dell'avvenuta somministrazione ed esecuzione dei farmaci. Nel post intervento è responsabilità dell'infermiere monitorizzare e verificare la corretta emostasi arteriosa, arginando tempestivamente l'insorgenza di complicanze vascolari quali emorragie, pseudo-aneurismi, ematomi o aritmie.

Turnistica

In emodinamica la turnistica è di tipo diurnistico nei giorni feriali, in reperibilità h12 nelle ore notturne e h24 nei giorni festivi. Gli infermieri nei giorni feriali vengono schierati su 2 turni, mattino o pomeriggio; al mattino c'è una maggior presenza di personale, poiché si lavora sulla lista operatoria elettiva. Dalle 20:00 alle 8:00 un infermiere turnista del mattino è

impiegato anche nella reperibilità notturna; viene attivato dalla centrale operativa del 118 solo in caso di emergenze cardiologiche quali infarto ST elevato, tamponamento cardiaco oppure blocco totale.

Nelle giornate festive, la reperibilità è effettuata h24 da un unico infermiere; il ruolo dell'infermiere di sala in reperibilità viene coperto da un pool dedicato di infermieri dell'UTIC, precedentemente addestrati all'utilizzo e conoscenza degli strumenti e procedure adottate in sala.

Questo è un esempio di organizzazione della turnistica, che non pretende di coprire in maniera esaustiva tutte le realtà presenti sul territorio nazionale, ma che fornisce un'idea di come sia un "turno tipo" di un infermiere emodinamista. Tuttavia in centri Hub ad alto volume per PCI (> 400 PCI/anno) ma soprattutto per PCI Primarie (≥ 1 PCI Primaria/giorno), ovvero di angioplastiche in corso di infarto miocardico acuto, sarebbe auspicabile una turnistica permanente on site h24, mattina, pomeriggio e sera, ed anche nei giorni festivi, ricordando in tal caso che una sala di emodinamica non è diversa da una sala di chirurgia generale attiva h24 per interventi urgenti, per la quale stando alle attuali normative il personale medico ed infermieristico è già previsto in sede h24.

Formazione

Al momento non esiste un iter formativo didattico specifico per diventare infermiere di emodinamica. La formazione avviene sul campo, in affiancamento ad un infermiere esperto per la durata di almeno 6 mesi; i primi 3 mesi sono di affiancamento totale, i restanti 3 sono in parziale autonomia.

Inizialmente, il neoassunto viene introdotto affiancato all'infermiere al poligrafo per prendere confidenza con gli strumenti di monitoraggio, le tracce ECG e gli applicativi di scarico materiali e refertazione. In seguito, viene affiancato all'infermiere di sala con cui condivide anche le reperibilità; in tal modo ha la possibilità di prendere una visione completa delle attività di sala, in regime ordinario e di urgenza.

Quando l'infermiere esperto ritiene la preparazione del neoassunto idonea per la sala, si passa allo step successivo: l'accesso al tavolo operatorio. La "strumentazione" viene appresa giorno dopo giorno, partendo da interventi diagnostici semplici in elezione fino al raggiungimento dell'autonomia in reperibilità. In questo percorso, l'infermiere "lavato" viene seguito dall'emodinamista che gli illustra ed espone tutte le fasi, proiezioni e preparazioni dei vari strumenti che andranno utilizzati.

Prospettive future

È auspicabile che in futuro vengano riconosciute le competenze specifiche dell'infermiere di emodinamica; ciò permetterebbe una maggior autonomia, il riconoscimento della funzione svolta e la creazione di un profilo specifico. La progressione a **infermiere specialista in emodinamica** dovrebbe avvenire con un iter didattico accessibile con un Master di I livello in cardiologia interventistica della durata di almeno 1 anno. In seguito, con la creazione del profilo sarebbe auspicabile anche una progressione economica adatta alle competenze sviluppate

NURSING E DOCUMENTAZIONE SANITARIA

Antonio Carmine Elia

S.C. Cardiologia Ospedale San Luca Vallo della Lucania (SA)

La cartella clinica può essere definita come un “Insieme di documenti che registrano un complesso eterogeneo di informazioni sanitarie, anagrafiche, sociali, aventi lo scopo di rilevare il percorso diagnostico-terapeutico di un paziente al fine di predisporre gli opportuni interventi sanitari e di poter effettuare indagini scientifiche, statistiche e medico-legali”; ancora come “Lo strumento informativo individuale finalizzato a rilevare tutte le informazioni anagrafiche e cliniche significative relative ad un paziente e ad un singolo episodio di ricovero”.

Il moderno infermiere e' responsabile della:

“CORRETTA TENUTA DELLA DOCUMENTAZIONE SANITARIA”.

La cartella rappresenta inoltre uno strumento per l'analisi e la prevenzione del rischio clinico, in quanto è una fonte informativa privilegiata per l'identificazione, l'analisi, la gestione, la prevenzione e la riduzione dell'errore in ambito sanitario.

La documentazione infermieristica, intesa come insieme di strumenti che guidano l'agire assistenziale, assume particolare rilevanza al fine di:

documentare tutte le attività messe in campo dall'infermiere nel proprio agire quotidiano;

personalizzare l'intervento assistenziale sulle necessità proprie di ciascun paziente;

ridurre il passaggio di informazione verbale da un operatore all'altro nell'avvicendamento dei turni di servizio;

rilevare alcuni rischi a cui la persona può andare incontro durante il proprio percorso di cura;

rappresentare uno strumento operativo che si integra con quello utilizzato da altri professionisti;

dare evidenza di ciò che si fa in caso di controversie legali;

costituire elemento da cui trarre “dati” per scopi di ricerca scientifica.

La legge n° 42/1999 “Disposizioni in materia di professioni sanitarie” definisce il campo di attività e di responsabilità dell'infermiere richiamando il profilo professionale definito dal D.M. n° 739/94 art. 1, c. 3: “l'infermiere identifica i bisogni di assistenza infermieristica (...), formula i relativi obiettivi, pianifica, gestisce e valuta l'intervento assistenziale infermieristico; garantisce la corretta applicazione delle prescrizioni diagnostico-terapeutiche (...)”.

La struttura della cartella infermieristica prevede le seguenti parti:
dati di identificazione della cartella infermieristica ovvero codice RI
dati di identificazione della persona assistita
raccolta dati per la valutazione iniziale all'ammissione
identificazione dei bisogni assistenziali
identificazione degli obiettivi
identificazione degli interventi
diario assistenziale
valutazione dei risultati

Nella cartella clinica integrata convergono tutte le diverse registrazioni dei vari professionisti (medico, infermiere, fisioterapista, dietista...), che intervengono nel processo di cura e di assistenza secondo modalità condivise e complementari. Richiede un alto livello di integrazione dell'équipe e modalità condivise di passaggio di informazione.

Il nostro Codice Deontologico all'Art 33 – Documentazione clinica, si afferma che “L’Infermiere è responsabile della redazione accurata della documentazione clinica di competenza, ponendo in risalto l’importanza della sua completezza e veridicità...”

Perché la cartella clinica rappresenta un documento ufficiale formale rispetto a tutte le procedure e gli accertamenti clinico-diagnostici svolti sul paziente. Serve per avere un quadro clinico e valutarne l’evoluzione. E poi è un documento condiviso tra tante figure professionali: medico di reparto, medici specialistici, infermieri e rappresenta uno strumento di comunicazione formidabile. Aggiorna il team, sempre più multidisciplinare e a volte formato da 10/15 medici e infermieri che hanno necessità di condividere tutte le informazioni sul paziente. È dall’insieme di queste che deriva la conoscenza».

“Individuazione di aree di miglioramento della qualità delle cure e integrazione delle politiche assicurative e di gestione del rischio” sancisce:

- 1) di approvare il documento “Integrazione delle politiche di prevenzione del rischio, di gestione del danno, del contenzioso e delle strategie assicurative”, quale documento che individua le linee strategiche di gestione del rischio;
- 2) di approvare, altresì, le schede sinottiche recanti gli indirizzi operativi alle Aziende Sanitarie;
- 3) di recepire i documenti elaborati dai gruppi tecnico-scientifici di lavoro designati in tema di:

SICUREZZA DEI SISTEMI RIS/PACS IN RADIOLOGIA;

SICUREZZA DEI COMPORTAMENTI PROFESSIONALI IN RADIOLOGIA;

INDICAZIONI A PROCEDURE INVASIVE ED ITER DIAGNOSTICO;

CORRETTA IDENTIFICAZIONE DEL PAZIENTE;

PROFILASSI ANTIBIOTICA ED ANTITROMBOEMBOLICA IN CHIRURGIA;

CORRETTA TENUTA DELLA DOCUMENTAZIONE SANITARIA;
ASSISTENZA POST-OPERATORIA;
COMUNICAZIONE AI PAZIENTI E COMUNICAZIONE
ISTITUZIONALE PUBBLICA;

Il principio ispiratore delle indicazioni operative è stato sin dall'inizio quello di chiarire ai professionisti della salute l'importanza della documentazione sanitaria e della cartella clinica quale irrinunciabile strumento di lavoro, in particolare per un'efficace comunicazione tra i professionisti che si avvicinano nelle cure e fra questi e i pazienti.

Causa radice di gran parte degli errori umani e di sistema, è spesso, l'imperfetta comunicazione tra gli operatori sanitari e fra questi ed il paziente e/o i suoi familiari.

«Ci sono due ordini di responsabilità: di tipo amministrativo, ovvero si può avere un richiamo da parte dell'amministrazione per non aver svolto bene il proprio lavoro; oppure ci possono essere conseguenze di responsabilità penale o civile che si ripercuotono sullo stesso professionista che, per non aver riportato correttamente il percorso clinico/diagnostico, può finire in giudizio o pagare dei risarcimenti. In caso di colpa grave, l'azienda può rivalersi sul professionista».

«Una buona percentuale delle malpractice ha origine nella cartella mal compilata: il medico non riesce a dimostrare di aver seguito una procedura corretta perché non l'ha scritto. La cartella clinica è cruciale: il numero delle cause che si perdono per non compilazione o compilazione mancante è intorno al 20/30%».

«Il medico e l'infermiere devono farsi aiutare dalla struttura della cartella clinica, compilarla in tutte le sue parti in scrittura chiara e leggibile, altro elemento fondamentale visto che è un documento che deve poter essere condiviso tra diversi professionisti. Credo sia utile predisporre una sorta di check list soprattutto al momento della dimissione per verificare di non aver dimenticato di segnare la terapia, di redigere un referto, di annotare tutti gli accertamenti diagnostici. Di appurare insomma che tutto sia correttamente compilato».

«Tutte queste operazioni hanno bisogno di tempo, e negli ospedali ce n'è sempre di meno. Si lavora in multitasking; un professionista in un'ora può dover portare avanti fino a 5/6 compiti diversi. E poi c'è il problema delle interruzioni, causa importante di errore. In alcuni ospedali all'avanguardia sono state previste delle aree apposite in cui i medici possono redigere in tranquillità la cartella clinica, prescrivere la somministrazione dei farmaci e gli infermieri possono prepararli in tranquillità.»

Il futuro???

La cartella clinica informatizzata può migliorare la situazione?

«Assolutamente sì, non si può più andare avanti nel 2020 con le cartelle cartacee. È necessario però che sia ergonomica. Essa deve contenere, collegandosi ai diversi sistemi informativi aziendali (ris-pacs, laboratorio analisi, anatomia patologica ecc.) tutte le informazioni necessarie al clinico e consentire l'elaborazione dei dati. I problemi della cartella clinica informatizzata sono talvolta i suoi limiti di usabilità: spesso fa perdere tempo per la lentezza della rete, non evidenzia le condizioni cliniche più importanti, non consente di impostare alert rispetto alla terapia o ai valori critici del laboratorio e questo rappresenta un limite. Da una conoscenza limitata e incompleta del quadro clinico, possono derivare malpractice».

4. CARDIOPATIA ISCHEMICA - SCOMPENSO CARDIACO

- Dalla emodinamica al dopo l'evento a chi. per quanto tempo e come prescrivere la terapia antiaggregante piastrinica **NICOLA RAGOSA (Vallo della Lucania)**

- La Sindrome Coronarica Cronica tra Linee Guida e pratica clinica. Il ruolo della Ranolazina
BIAGIO LICCARDO (Napoli)

- Coronarografia e Angioplastica tra cateteri, palloni e mezzo di contrasto
ANTONIO ALOIA (Vallo della Lucania)
 - Lo Scompenso Cardiaco oggi
ROSAMARIA GROMPONE (Vallo della Lucania)

 - Scompenso Cardiaco : la gestione della fase acuta
PASQUALE CALDAROLA (Bari)

**ALLA SALA DI EMODINAMICA AL DOPO EVENTO. A CHI , PER
QUANTO TEMPO E COME PRESCRIVERE
LA TERAPIA ANTIAGGREGANTE PIASTRINICA**

Nicola Ragosa

S.C. Cardiologia Ospedale San Luca Vallo della Lucania (SA)

Le Sindromi Coronariche Acute (SCA) sono determinate, nella maggior parte dei casi, dalla rottura o fissurazione di una placca aterosclerotica e dalla conseguente trombosi endoluminale (persistente o transitoria). Esse rappresentano le manifestazioni cliniche più gravi dell'aterosclerosi per il rischio elevato di eventi cardiaci maggiori e di morte precoce o a distanza.

L'infarto miocardico acuto con sopraslivellamento del tratto ST (SCA-STEMI) dovuto generalmente ad una occlusione coronarica completa e persistente è una patologia tempo-dipendente perché solo una rapida ricanalizzazione del vaso e la conseguente riperfusione miocardica possono consentire di ridurre l'estensione del danno infartuale e di migliorare la prognosi.

L'angioplastica primaria ha drammaticamente migliorato la prognosi dell'infarto miocardico acuto consentendo la precoce, persistente ed efficace ricanalizzazione dell'arteria interessata.

Nello STEMI, il concetto "tempo è muscolo" è provato oltre ogni dubbio, così come è stata provata l'efficacia tempo-dipendente delle strategie ripersive: questi concetti implicano una forte valenza terapeutica anche per la fase preospedaliera.

La diagnosi di STEMI al momento del primo contatto medico mediante teletrasmissione dell'ECG e il trasporto tempestivo al centro dove potrà essere eseguita una precoce strategia di riperfusione rappresentano i cardini terapeutici sui quali è stata costruita la rete cardiologica regionale (documento PRIMA RER 2003).

Analogamente, anche le SCA senza sopraslivellamento del tratto ST (SCA-NSTE) ad alto rischio, pur essendo meno tempo dipendenti rispetto allo STEMI, vanno trattate in modo molto aggressivo con trasferimento dai centri Spoke ai centri Hub per l'esecuzione di eventuale coronarografia e possibile rivascolarizzazione entro 24-72 ore dal ricovero. Nei pazienti con SCA-NSTE ad altissimo rischio la rivascolarizzazione deve essere effettuata in tempi molto rapidi (entro 2h), simili a quelli dello STEMI.

Per antagonizzare l'attivazione trombotica spontanea e quella indotta dai materiali utilizzati nelle procedure di angioplastica coronarica e, di conseguenza, coadiuvare le strategie di rivascolarizzazione, facilitare la

riperfusion e ridurre le recidive a breve e a lungo termine, sono disponibili molteplici trattamenti a base di farmaci antiaggreganti ed anti-coagulanti.

Prima somministrazione di farmaci antiaggreganti

Farmaci antiaggreganti orali

(ASA, inibitori del recettore P2Y12)

L'aspirina dovrebbe essere somministrata a tutti i pazienti con STEMI quanto prima [Ibanez B. 2017]. E' dimostrato che l'uso di tale farmaco riduce del 20% gli eventi coronarici maggiori e presenta poche controindicazioni (le principali sono rappresentate da: ipersensibilità vera all'ASA, sanguinamento gastro-intestinale in atto, gravi diatesi emocoagulative note o malattia epatica grave). Raramente tale farmaco può provocare broncospasma nei pazienti asmatici. L'aspirina deve essere somministrata preferibilmente per via endovenosa (acetilsalicilato di lisina: dose media 250 mg, dose minima 75 mg dose massima 500 mg) per ottenere un'inibizione dell'aggregazione piastrinica più rapida e completa [Zeymer U. 2017] oppure in una forma masticabile (priva di rivestimento gastro-protettivo perché quest'ultimo potrebbe rallentare l'assorbimento e di conseguenza l'azione) alla dose di 150-300 mg.

Nei pazienti con STEMI all'aspirina deve essere associato un secondo farmaco antiaggregante, cioè un inibitore del recettore piastrinico P2Y12. Relativamente alla tempistica di somministrazione del secondo antiaggregante non vi sono tuttora evidenze conclusive. Vi è un solo studio randomizzato controllato (studio ATLANTIC) che ha confrontato, in pazienti con

SCA-STEMI indirizzati ad angioplastica primaria, la somministrazione di ticagrelor durante il trasporto con quella all'arrivo in ospedale immediatamente prima della coronarografia [Montalescot G. 2014]. Tale studio non ha mostrato differenze tra le due strategie in termini di esito primario (miglioramento della risoluzione del sopraslivellamento ST o del flusso TIMI preprocedurale) né nell'incidenza di eventi emorragici maggiori o minori. Tra gli esiti secondari si è osservata una significativa riduzione dell'incidenza di trombosi acuta di stent.

Due studi osservazionali in cui è stata valutata l'efficacia di clopidogrel, hanno mostrato la superiorità di una strategia di pretrattamento rispetto alla somministrazione peri-procedurale, ma tale beneficio non è stato confermato in un piccolo RCT [Koul S. 2011, Dorler J. 2011, Zeymer U. 2012].

Farmaci antiaggreganti per via endovenosa

(bloccanti del recettore piastrinico GPIIb/IIIa)

La somministrazione e.v. di farmaci inibitori del recettore piastrinico GPIIb/IIIa è in grado di determinare una rapida e potente inibizione

dell'aggregazione piastrinica . La somministrazione preospedaliera di abciximab o di tirofiban nei pazienti con STEMI indirizzati ad angioplastica primaria ha dimostrato di indurre una riduzione degli eventi ischemici [Montalescot G. 2004, Van't Hof AV. 2008]. Tuttavia tale strategia di somministrazione “upstream” (cioè prima dell'esecuzione della coronarografia) durante il trasporto in ambulanza, pur mostrando vantaggi nella perfusione dell'arteria occlusa al momento della coronarografia, non ha mostrato benefici aggiuntivi in termini di esiti clinici rispetto all'utilizzo “downstream” (cioè durante l'angioplastica primaria), ma un aumentato rischio di eventi emorragici [Hellis SG. 2008] e pertanto non è raccomandata dalle Linee Guida

SCA-STEMI e SCA-NSTE: durata della DAPT nei primi 12 mesi

Le linee guida europee sulla rivascolarizzazione miocardica (2018) raccomandano:

- al momento della dimissione è opportuno eseguire una attenta valutazione dei potenziali fattori di rischio ischemico ed emorragico.
- nella maggioranza dei pazienti la durata ottimale della DAPT è di 12 mesi.
- esiste un sottogruppo di pazienti che, presentando peculiari caratteristiche che aumentano in modo rilevante il rischio di complicanze emorragiche, dovrebbero essere sottoposti ad un regime di trattamento di durata inferiore (6 mesi).
- anche i pazienti sottoposti a rivascolarizzazione chirurgica in seguito all'ammissione in ospedale per SCA possono beneficiare della ripresa della DAPT dopo la chirurgia per 12 mesi.

In ogni caso la prescrizione di tali farmaci dovrà essere conforme alle schede tecniche e alle regole che disciplinano il PT AIFA.

Duplicata terapia antiaggregante: durata nei primi dodici mesi dopo la dimissione.

L'identificazione della durata ottimale della duplicata terapia antiaggregante è stato uno dei maggiori argomenti di ricerca negli ultimi 10 anni. Lo studio CURE [Yusuf S. 2001, Mehta S.R. 2001], è stato il trial caposaldo che ha dimostrato che, indipendentemente dalla rivascolarizzazione e dall'impianto di stent, i pazienti con sindrome coronarica acuta traevano giovamento, in termini di riduzione della mortalità CV, di infarto non fatale e stroke, dalla duplicata antiaggregazione con aspirina e clopidogrel continuata per 12 mesi. Questo beneficio clinico era associato a un incremento significativo del rischio di complicanze emorragiche. Alla luce di questo studio lo standard di cura per i pazienti con sindrome coronarica acuta è diventato la terapia antiaggregante con aspirina e clopidogrel per 12 mesi. A seguire gli studi

PLATO e TRITON TIMI 38 [Lindholm D. 2014, Wiviott S.D. 2007, Montalescot G. 2009] si sono confrontati con questo gold-standard.

Entrambi gli studi hanno confrontato un regime di 12 mesi a base di aspirina e clopidogrel vs. quello con aspirina e ticagrelor o prasugrel, rispettivamente. I dati hanno evidenziato la superiorità di ticagrelor e prasugrel vs. clopidogrel, a discapito di un ulteriore incremento delle complicanze emorragiche. Da questo background e con l'ulteriore fattore di confondimento legato al tipo di stent medicati utilizzati si sono susseguiti oltre 15 RCT sull'argomento e altrettante metaanalisi. In modo riassuntivo si può affermare che l'analisi critica di questa corposa letteratura evidenzia che:

la maggioranza degli studi sono stati condotti con regimi di DAPT basati sul clopidogrel e quindi i dati sono difficilmente trasferibili ad un contesto di trattamento ottimale con i nuovi inibitori del recettore P2Y₁₂; molti studi sono stati condotti in pazienti con cardiopatia ischemica stabile o comunque con un profilo di rischio cardiovascolare basso; gli studi e le metaanalisi in cui predominavano i pazienti con cardiopatia ischemica stabile supportano regimi di trattamento brevi (3- 6 mesi). Infatti in pazienti con cardiopatia ischemica stabile e basso rischio cardiovascolare le complicanze emorragiche da DAPT superano il potenziale beneficio in termini di riduzione di infarto e/o trombosi di stent; gli studi condotti in pazienti con infarto miocardico e l'unica meta-analisi [Udell J.A. 2026] condotta includendo esclusivamente pazienti con sindrome coronarica acuta supportano invece i vantaggi di un prolungamento oltre il 12° mese della DAPT. La metaanalisi di Udell è l'unica focalizzata esclusivamente su pazienti con infarto miocardico acuto che pone l'attenzione sulla duplice terapia antiaggregante allo scopo di verificare se, regimi prolungati (tutti oltre i 12 mesi di trattamento e una media di 31 mesi di follow-up) sono effettivamente associati a un maggiore rischio di morte. Su un totale di oltre 33.000 pazienti gli Autori hanno dimostrato che regimi prolungati di DAPT non erano associati a un incremento della mortalità per tutte le cause (RR 0,92; 95%CI 0,83-1,03; p=0,13). Si osservava invece una riduzione significativa del rischio di eventi CV maggiori [RR 0,78 (95% CI 0,67-0,90); P= 0,001 pari ad una riduzione assoluta del 1,09%]. In particolare si riduce il rischio di morte cardiovascolare (RR 0,85; 95% CI 0,74-0,98; pari ad una riduzione assoluta dello 0,3%), di infarto (RR 0,70; 95%CI 0,55- 0,88, pari ad una riduzione assoluta dello 0,84%) e stroke (RR 0,81; 95%CI 0,68-0,97, pari ad una riduzione assoluta dello 0,31%). Era infine associato un incremento delle complicanze emorragiche maggiori (RR 1,73; 95% CI 1,19-2,50), pari ad un aumento assoluto dello 0,76%, mentre le complicanze emorragiche fatali non erano differenti (RR 0,91; 95%CI 0,53-1,58; p=0,75).

Pertanto i dati dei singoli studi, ma anche le metaanalisi condotte in modo corretto esclusivamente su pazienti con sindrome coronarica acuta, indicano

chiaramente che per la maggioranza dei pazienti 12 mesi di trattamento con duplice terapia antiaggregante rappresenta lo standard di riferimento.

Esiste poi un sottogruppo di pazienti a maggiore rischio di sviluppare delle complicanze emorragiche.

In questi pazienti una durata più breve (6 mesi) può rappresentare un buon compromesso tra la riduzione del rischio ischemico e l'incremento del rischio emorragico. Purtroppo l'identificazione di questo sottogruppo di pazienti non è né semplice né supportata da evidenze forti. Si tratta mediamente di pazienti con comorbidità che ne aumentano il rischio di complicanze emorragiche e quindi meritevoli di una DAPT meno aggressiva (clopidogrel e durata ridotta a 6 mesi). Recentemente, è stato pubblicato il PRECISE-DAPT score [Costa F. 2017]. Questo score è applicabile alla dimissione e ha dimostrato una discreta capacità di identificare i pazienti ad alta probabilità di una complicanza emorragica. Lo score è stato costruito partendo da molteplici studi in cui i pazienti erano stati trattati con durate differenti di regimi di DAPT. Come per altri studi, l'analisi in parte è inficiata dalla miscellanea di pazienti con SCA e cardiopatia ischemica stabile e dal fatto che erano ancora presenti pazienti con stent medicati di prima generazione e l'inibitore del recettore P2Y12 più usato era il clopidogrel.

Nella popolazione di studio sono stati per prima cosa identificati i maggiori predittori di complicanze emorragiche. Questi sono stati poi integrati in uno score. Per valori di score ≥ 25 si osservava un maggiore rischio di complicanza emorragica. I predittori integrati nello score sono: n. di globuli bianchi;

Emoglobina; precedente evento emorragico; clearance della creatinina; età.

Duplice terapia antiaggregante: prolungamento oltre il dodicesimo mese

Storicamente la DAPT è stata somministrata per 12 mesi dopo una sindrome coronarica acuta o dopo l'impianto di uno o più stent medicati. Negli ultimi 10 anni si sono susseguite due spinte culturali differenti rispetto al prolungamento della DAPT oltre il dodicesimo mese. La prima era indotta dalla osservazione di un eccesso di trombosi di stent molto tardive, oltre il primo anno, dopo impianto di stent medicato (in particolare per gli stent di prima generazione) [Galløe A.M. 2017]. La seconda dalla constatazione che un numero non trascurabile di eventi ischemici si verificava dopo il primo anno. Questi eventi erano rappresentati da reinfarti e morti per causa cardiaca e nel 50% dei casi erano indipendenti dalla lesione indice del primo evento [Johansson S. 2017, Stone G.W. 2011].

Lo studio DAPT [Mauri L. 2014] è stato promosso e portato a termine per rispondere al primo problema. Un totale di 9.961 pazienti con SCA o cardiopatia ischemica stabile che avevano raggiunto il primo anno di DAPT senza complicanze venivano randomizzati a sospendere la DAPT o a

continuarla per ulteriori 18 mesi. Lo studio ha incluso nella maggioranza dei casi una DAPT con aspirina e clopidogrel (65%) mentre il restante 35% erano in prasugrel e nessun paziente era in ticagrelor.

Lo studio ha dimostrato una riduzione significativa dell'esito composito (morte + IMA + stroke) (-1,6% assoluto con HR 0,71; 95% IC 0,59–0,85) e della trombosi di stent (-1% assoluto con HR 0,29; 95% IC 0,17-0,48). Questo era associato però a un incremento significativo del numero di complicanze emor-ragiche moderate o gravi (+1% assoluto 95% IC 0,4-1,5 $P < 0,001$) e ad un trend di incremento per la morte per ogni causa. I dati dello studio DAPT però meritano alcune considerazioni: la maggioranza dei pazienti presentava una cardiopatia ischemica stabile (meno di un terzo aveva una SCA STEMI o NSTEMI al momento dell'evento indice); una quota non indifferente di pazienti era stata trattata con stent medicati di prima generazione che ora non sono più in commercio; la maggioranza degli eventi tardivi si è verificata nel sottogruppo di pazienti con stent medicato di prima generazione; le sottoanalisi nei pazienti con infarto miocardico acuto mostravano un trend differente rispetto ai pazienti con cardiopatia ischemica stabile con un netto vantaggio a favore dei regimi più prolungati di DAPT. I dati dello studio DAPT [Kereiakes D.J. 2016, Yeh R.W. 2016] sono stati infine impiegati per generare uno score. Questo score integra pre-dittori di rischio ischemico ed emorragico. I pazienti che a un anno dalla PCI hanno uno score di 2 sono quelli a maggiore probabilità di beneficiare di un prolungamento oltre l'anno della DAPT.

Le variabili integrate nello score sono:

- età
- pregresso infarto miocardico o rivascolarizzazione coronarica,
- ipertensione arteriosa,
- vasculopatia periferica,
- fumo attivo negli ultimi due anni,
- storia di scompenso cardiaco o frazione di eiezione $< 30\%$,
- creatininemia > 2 mg/dL o dialisi.

Lo studio PEGASUS TIMI 54 [Bonaca M.P. 2015] è stato invece ideato e condotto per capire se una DAPT prolungata a base di aspirina e ticagrelor fosse stata in grado di migliorare l'outcome a lungo termine dei pazienti con infarto miocardico acuto. Infatti molteplici dati da registri sottolineano come 1 paziente su 5 dopo il primo anno dall'infarto miocardico ha una recidiva di infarto o stroke o muore per causa cardiovascolare. Il trial PEGASUS TIMI 54 ha arruolato e randomizzato 21.162 pazienti a aspirina vs. aspirina + ticagrelor 90 mg x 2 vs. aspirina + ticagrelor 60 mg x 2. I criteri di inclusione erano infarto miocardico nei precedenti 1-3 anni, età di almeno 50 anni e

almeno uno dei seguenti fattori di rischio: età > 65 anni, diabete mellito in terapia farmacologica, ulteriore antecedente IMA, malattia coronarica multivasale.

L'esito primario di efficacia era composito (morte CV + infarto + stroke), mentre quello di sicurezza era l'incidenza di emorragie maggiori (classificazione TIMI). Dopo 3 anni, il trattamento con ticagrelor ha ridotto significativamente l'esito primario vs placebo (ticagrelor 90 mg x 2 : -1,19% assoluto HR 0,85; 95% CI 0,75-0,96; ticagrelor 60 mg x2 : -1,27% assoluto HR 0,84; 95% CI 0,74-0,95). Questo risultato è stato però associato a un incremento significativo dell'incidenza di complicanze emorragiche vs placebo (ticagrelor 90 mg x 2: +1,54% assoluto HR 2,69; 95% CI 1,96-3,70; ticagrelor 60 mg x 2: +1,24% assoluto HR 2,32; 95% CI 1,68-3,21) con un aumento assoluto del 4,65% dei casi di sospensione del trattamento per emorragie.

Come per lo studio DAPT anche lo studio PEGASUS TIMI 54 ha prodotto innumerevoli sottoanalisi utili a identificare i pazienti che possono trarre maggiore vantaggio da una DAPT oltre il dodicesimo mese. Tali sottogruppi sono rappresentati in particolare da pazienti in cui la DAPT viene tollerata senza complicanze nei primi 12 mesi e pertanto si riesce a eseguire un prolungamento senza interruzioni con coronaropatia multi vasale, con diabete mellito in terapia farmacologica, con vasculopatia periferica sintomatica..

Pertanto il prolungamento della DAPT oltre il 12° mese con ticagrelor 60 mg/die ha dimostrato da un lato di ridurre il rischio ischemico, ma dall'altro di incrementare in modo non marginale il rischio di complicanze emorragiche, e che tale rischio non debba essere sottovalutato.

La scelta di prolungare la DAPT oltre il 12° mese deve quindi essere il frutto di un attento bilancio fra il rischio ischemico residuo e una profonda analisi del rischio emorragico.

Ogni paziente, a distanza di 11-12 mesi dall'infarto miocardico, deve effettuare una visita cardiologica di controllo durante la quale è fondamentale appurare i seguenti aspetti:

Compliance e tollerabilità alla DAPT nei primi 12 mesi con un nuovo inibitore P2Y12, eventuali complicanze emorragiche in corso di DAPT, necessità di eseguire interventi chirurgici o altri interventi nel corso dei mesi successivi, aggiuntivi fattori di rischio ischemico (diabete mellito in terapia farmacologica, vasculopatia periferica sintomatica, malattia coronarica multivasale o plurime rivascolarizzazioni o plurimi pregressi infarti miocardici).

LA SINDROME CORONARICA CRONICA TRA LINEE GUIDA E PRATICA CLINICA. IL RUOLO DELLA RANOLAZINA

**Massimiliano Orlandi MD¹, Roberta Bottino MD¹,
Pasquale Castaldo MD¹, Biagio Liccardo MD PhD¹.**

*¹Università degli studi della Campania “Luigi Vanvitelli”, UOC di
Cardiologia Ospedale Monaldi, Napoli, Italia*

Introduzione

L'aterosclerosi coronarica è un processo patologico caratterizzato da sviluppo e crescita di placche aterosclerotiche nelle arterie coronarie epicardiche con evoluzione verso forme ostruttive o non ostruttive di malattia coronarica(1). Nonostante la natura fisiopatologica cronica, l'aterosclerosi coronarica è condizione di grave instabilità clinica, giacché in qualunque momento si può manifestare un evento acuto sotto forma di infarto acuto del miocardio (IMA) per rottura e/o erosione delle placche coronariche aterosclerotiche e conseguente trombosi vasale acuta(1). La natura dinamica della malattia coronarica aterosclerotica fa sì che la stessa si presenti con differenti quadri clinici innanzitutto distinti in acuti (sindrome coronarica acuta) e cronici (sindrome coronarica cronica)(1). La sindrome coronarica cronica a sua volta trova manifestazione clinica nelle seguenti categorie di pazienti: i) pazienti con angina stabile / o dispnea e sospetto di malattia coronarica; (ii) pazienti con insufficienza cardiaca o disfunzione ventricolare sinistra di nuova insorgenza; (iii) pazienti con IMA<1 anno o rivascolarizzazione recente, asintomatici o sintomatici con sintomi cronici dopo evento acuto; (iv) pazienti asintomatici o con sintomatologia cronica a più di 1 anno dalla prima diagnosi o rivascolarizzazione; (v) pazienti con angina e sospetta malattia vasospastica o microvascolare; (vi) soggetti asintomatici con diagnosi effettuata mediante screening(1).

Il sintomo principale della sindrome coronarica cronica è l'angina stabile, condizione clinica di cui soffrono milioni di persone ogni anno e la cui definizione dipende da caratteristiche di localizzazione, durata ed associazione con stimoli provocativi(1,2). Secondo le linee guida ESC 2019 e NICE 2010 l'angina è un dolore toracico irradiato al collo o alle spalle, di tipo oppressivo, scatenato dallo sforzo fisico od emotivo, alleviato in 5-10 minuti dal riposo o dall'uso di nitrati(1,2). Nel soddisfare tutti i criteri citati, l'angina si definisce tipica(1,2).

Si stima che l'angina stabile colpisca il 58% della popolazione coronaropatica(3) con una incidenza di mortalità compresa tra 1,2% ed il 2,4%(1), con peggiore prognosi per i pazienti di sesso maschile, con angina a bassa soglia e di elevata intensità(4). Oltre ad aumentare il rischio di morte

cardiovascolare e di IMA, l'angina stabile ha un impatto importante sulla qualità di vita(5).

L'eziologia del dolore anginoso è normalmente da riferirsi alla coronaropatia macrovascolare, sebbene possa essere dovuta anche a patologia coronarica microvascolare(1) o a cause non coronariche come le valvulopatie e la cardiomiopatia ipertrofica(2).

La gestione dell'angina stabile include modifiche dello stile di vita, interventi farmacologici e/o interventistici. Qualunque sia il trattamento, questi è mirato al miglioramento della prognosi (prevenzione degli eventi di infarto acuto e morte) ed alla minimizzazione e/o scomparsa del sintomo(1). Nonostante la comparsa di nuove opzioni terapeutiche farmacologiche abbia favorito la possibilità di miglioramento clinico per riduzione dei sintomi anginosi, una percentuale non trascurabile di paziente continua a soffrire di angina ricorrente nonostante terapia massimale(6). Infatti, come pubblicato nello studio COURAGE, almeno il 25% dei pazienti in terapia ottimale o rivascularizzati per via percutanea continua a riferire sintomi clinici rilevanti nei 5 anni di follow-up(6). Una possibile spiegazione a tale fenomeno è la mancata adesione al regime terapeutico antianginoso che consiste nel trattamento con farmaci di prima (beta-bloccanti e calcio antagonisti) e seconda linea (nitrati a lunga durata di azione, ivabradina, nicorandil e la ranolazina)(1,7), spesso legato a molteplici effetti collaterali tra cui ipotensione, bradicardia e disfunzione sessuale(7).

La ranolazina, farmaco antianginoso approvato nel 2007 in America dalla Food and Drug Administration (FDA) (8) ed in Europa nel 2008 dalla European Medicines Agent (EMA) (9), è un derivato piperazinico antagonista dei canali del sodio il cui meccanismo d'azione unico ha dimostrato efficacia clinica in molteplici studi (10–15) migliorando i sintomi da angina cronica con un numero di effetti avversi emodinamici minore rispetto ad altri farmaci della stessa classe.

Vista l'importanza epidemiologica dell'angina pectoris e l'interesse clinico dell'uso della ranolazina nella sindrome coronarica cronica da causa ischemica, il nostro scopo è di riesaminare la fisiopatologia dell'angina pectoris, il profilo farmacologico e clinico della ranolazina e le indicazioni ufficiali approvate per il suo uso nella sindrome coronarica cronica.

Fisiopatologia dell'angina pectoris: ruolo dei canali del sodio

L'ischemia miocardica altera il flusso di adenosina trifosfato, causando una diminuzione funzionale nell'energia disponibile alle proteine responsabili della contrazione e rilascio miocardico. Alcune di queste proteine sono fondamentali nel mantenimento dell'omeostasi elettrolitica dei cardiomiociti. La destrutturazione di tali proteine con conseguente sbilancio elettrolitico cellulare porta ad innalzamenti eccessivi del sodio e del calcio intracellulari,

condizione responsabile della discrepanza tra richiesta e apporto di ossigeno miocardico(16). L'attivazione iniziale dei canali inward del sodio (INA) è il principale fattore determinante la rapida ascesa del sodio intracellulare che risulta direttamente proporzionale all'ampiezza del potenziale di azione cardiaco che segue. Dopo l'attivazione, l'INA si inattiva rapidamente, con conseguente aumento della concentrazione intracellulare di sodio (Fig. 1)(17). I canali del calcio dipendenti dal voltaggio, quindi, si aprono e iniziano un grande deflusso di calcio sarcoplasmatico nel citoplasma. Il rilascio citosolico di ioni calcio avvia la contrazione del miocardio permettendo l'accoppiamento actina-miosina(18). In stati patologici come ischemia, stress ossidativo ed ipertrofia ventricolare sinistra, il INA non si chiude o si riapre troppo tardi, portando ad uno sproporzionato aumento del sodio intracellulare (Fig. 1)(19). Questa elevazione anomala del sodio intracellulare porta ad aumento eccessivo del calcio intracellulare attraverso lo scambiatore sodio-calcio. Tale aumento può alterare i percorsi a valle della contrazione-rilasciamento dei miociti con conseguente aumento della rigidità di parete miocardica in fase diastolica, compressione vascolare coronarica diastolica e scarso rapporto domanda-offerta di ossigeno corrispondente(20–22).

Farmacodinamica, Farmacocinetica, Controindicazioni all'uso

La ranolazina è una miscela racemica enantiomerica (S-ranolazina e Rranolazina) il cui meccanismo d'azione è stato studiato per anni.

Al principio, si riteneva che la sua farmacodinamica dipendesse dall'inibizione del metabolismo cardiaco degli acidi grassi. Tuttavia, la concentrazione del farmaco richiesta per inibire la beta-ossidazione degli acidi grassi è molto superiore ($> 100 \mu\text{M}$) alla reale concentrazione terapeutica ($<10\text{microM}$)(23).

Successivamente è stato proposto che la ranolazina bloccasse l'INA, interrompendo a monte la cascata di eventi biologici dell'ischemia, prevenendo la maggior parte degli effetti a valle(24). Infatti, in modelli animali, il farmaco ha dimostrato essere un potente inibitore dell'INA, con meccanismo d'azione concentrazione e voltaggio dipendente(25).

La ranolazina ha dimostrato anche effetti antiaritmici. La natura complessa degli effetti antiaritmici della ranolazina è in gran parte il risultato dell'effetto multiplo del farmaco sui canali ionici: oltre all'inibizione del canale INA, sembra avere effetti sul canale tardivo rettificante il potassio e sui canali long lasting del calcio. Queste interazioni sembrano spiegare il modesto aumento dell'intervallo QTc osservato in alcuni studi clinici(14).

Per quanto riguarda la farmacocinetica, la ranolazina viene rapidamente metabolizzata nel fegato, principalmente attraverso l'enzima citocromo P-450 (CYP3A) e nell'intestino. Più del 70% del farmaco viene escreto nelle urine.

A causa del suo profilo farmacocinetico, la ranolazina richiede un adeguamento del dosaggio nei pazienti anziani che pesano meno di 60 kg, con insufficienza renale lieve-moderata o con lieve insufficienza epatica e nei pazienti che sono in III-IV classe funzionale NYHA (New York Heart Association); è invece controindicata nei pazienti con grave insufficienza renale (velocità di filtrazione glomerulare, <30ml/min/m²), o compromissione epatica da moderata a grave (Classi B e C di Child-Pugh)(8).

Interazioni farmacologiche e tollerabilità

A causa della dipendenza della ranolazina dal metabolismo del CYP3A, la co-somministrazione di un'ampia varietà di farmaci può influenzare la sua concentrazione plasmatica.

In particolare, la co-somministrazione con inibitori potenti del CYP3A è controindicata come nel caso del ketoconazolo in grado di aumentare le concentrazioni di ranolazina a più di 3 volte il valore atteso(8).

Inibitori moderati del CYP3A, (es. diltiazem e verapamil) dovrebbero essere co-somministrati con cautela(8).

Gli inibitori deboli dell'enzima, come la simvastatina, non sembrano invece aumentare le concentrazioni di ranolazina(8).

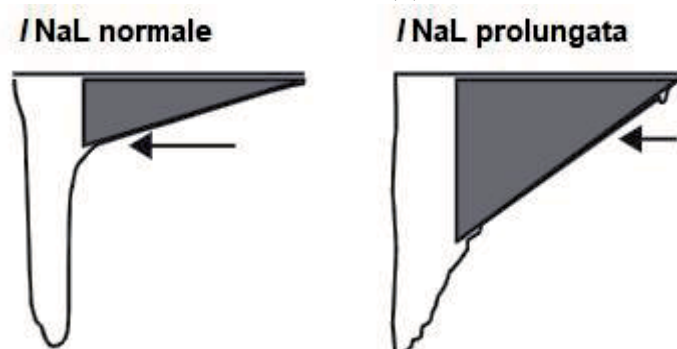


Figura 1. Inibizione tardiva della corrente di Sodio in entrata attraverso il canale inward (INAL) in condizioni fisiologiche (sinistra) e patologiche (destra)

La ranolazina inibisce anche la glicoproteina P, aumentando i livelli plasmatici di farmaci le cui concentrazioni plasmatiche dipendono dal trasportatore (es: verapamil)(8). Si raccomanda di modificare i dosaggi di digossina nei pazienti che assumono entrambi i farmaci per evidenza di un aumento pari o superiore a 1,5 volte i livelli desiderati di digossina nella co-somministrazione con ranolazina(26).

A causa del prolungamento del QT indotto dalla ranolazina, l'uso di concomitante con farmaci antistaminici (ad es. terfenadina, astemizolo, mizolastina), alcuni antiaritmici (ad es. chinidina, disopiramide, procainamide), eritromicina e antidepressivi triciclici (ad es. imipramina, doxepina, amitriptilina) può, in linea teorica, precipitare aritmie ventricolari(8). Gli effetti indesiderati nei pazienti trattati con ranolazina sono generalmente di gravità da lieve a moderata e spesso si sviluppano entro le prime 2 settimane di trattamento(8).

La rivascolarizzazione incompleta è il fattore più strettamente legato allo sviluppo di eventi avversi come osservato nello studio multicentrico, randomizzato a doppio cieco RIVERPCI. In tale studio, sono stati analizzati i risultati di 2651 pazienti con sindrome coronarica cronica e rivascolarizzazione percutanea incompleta, randomizzati a trattamento con ranolazina fino a 1000 mg due volte al giorno o placebo per circa 70 settimane. Al termine dello studio, nel gruppo ranolazina è stato segnalato un più elevato tasso di incidenza di insufficienza cardiaca congestizia (2,2% vs 1,0% nel placebo). Inoltre, nel gruppo ranolazina si sono verificati più eventi di attacco ischemico transitorio rispetto al gruppo placebo (rispettivamente 1,0% vs 0,2%); tuttavia, l'incidenza dell'ictus era simile tra i due gruppi di trattamento (ranolazina 1,7% vs placebo 1,5%)(27).

La ranolazina nella letteratura

Diversi studi clinici hanno dimostrato l'efficacia della ranolazina nel miglioramento dei sintomi anginosi nella sindrome coronarica cronica. Il trial "Efficacy of Ranolazine in Chronic Angina" (ERICA) (10) ha valutato l'efficacia della ranolazina rispetto al placebo nel trattamento cronico di pazienti con coronaropatia stabile e almeno tre attacchi di angina/settimana. Nel gruppo trattato con ranolazina si è evidenziata una riduzione della frequenza degli attacchi anginosi e una riduzione dell'utilizzo di nitrati sublinguali. Il trial "Monotherapy Assessment of Ranolazine in Stable Angina" (MARISA)(11) ha valutato invece l'efficacia della ranolazina in pazienti con angina da sforzo in trattamento con nitrati, calcioantagonisti e betabloccanti, sottoposti a test ergometrico. Nei pazienti trattati con ranolazina si è evidenziato un significativo incremento della durata dello sforzo, del tempo di insorgenza dell'angina e diminuzione del sottoslivellamento del tratto ST.

Il trial "Metabolic Efficiency with Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST Elevation Acute Coronary Syndromes" (MERLIN-TIMI 36)(12) ha valutato gli effetti della somministrazione endovenosa di ranolazina durante sindrome coronarica acuta (SCA) senza sopraslivellamento del tratto ST/angina instabile. I pazienti sono stati trattati con ranolazina (via endovenosa e successivamente per via orale a lento rilascio 1000 mg x 2/die) oppure con

placebo. Il follow-up è stato in media di 348 giorni. L'end-point primario composto di efficacia consisteva in morte cardiovascolare, IMA o recidiva di ischemia. Non sono risultate differenze significative tra i due gruppi per quanto riguarda la morte cardiovascolare e l'infarto acuto del miocardio, mentre si è osservata una riduzione dell'ischemia ricorrente nel gruppo ranolazina (13.9 vs 16.1%; HR 0.87; IC 95% 0.76-0.99; p=0.03). Non sono emerse differenze significative per mortalità totale e per aritmie documentate sintomatiche.

Recommendations on anti-ischaemic drugs in patients with chronic coronary syndromes

Recommendations	Class ²	Level ³
General considerations		
Medical treatment of symptomatic patients requires one or more drug(s) for angina/ischaemia relief in association with drug(s) for event prevention.	I	C
It is recommended that patients are educated about the disease, risk factors, and treatment strategy.	I	C
Timely review of the patient's response to medical therapies (e.g. 2–4 weeks after drug initiation) is recommended. ²⁶²	I	C
Angina/ischaemia⁴ relief		
Short-acting nitrates are recommended for immediate relief of effort angina. ^{195,263}	I	B
First-line treatment is indicated with beta-blockers and/or CCBs to control heart rate and symptoms. ^{205,264}	I	A
If angina symptoms are not successfully controlled on a beta-blocker or a CCB, the combination of a beta-blocker with a DHP-CCB should be considered.	IIa	C
Initial first-line treatment with the combination of a beta-blocker and a DHP-CCB should be considered. ^{194,198,264}	IIa	B
Long-acting nitrates should be considered as a second-line treatment option when initial therapy with a beta-blocker and/or a non-DHP-CCB is contraindicated, poorly tolerated, or inadequate to control angina symptoms. ^{206,207}	IIa	B
When long-acting nitrates are prescribed, a nitrate-free or low-nitrate interval should be considered to reduce tolerance. ²⁰⁷	IIa	B
Nicorandil, ^{241–244,246} ranolazine, ^{248,249} ivabradine, ^{235–237} or trimetazidine ^{251,255} should be considered as a second-line treatment to reduce angina frequency and improve exercise tolerance in subjects who cannot tolerate, have contraindications to, or whose symptoms are not adequately controlled by beta-blockers, CCBs, and long-acting nitrates.	IIa	B
In subjects with baseline low heart rate and low BP, ranolazine or trimetazidine may be considered as a first-line drug to reduce angina frequency and improve exercise tolerance.	IIb	C
In selected patients, the combination of a beta-blocker or a CCB with second-line drugs (ranolazine, nicorandil, ivabradine, and trimetazidine) may be considered for first-line treatment according to heart rate, BP, and tolerance. ¹⁹⁸	IIb	B
Nitrates are not recommended in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy ²⁶⁴ or co-administration of phosphodiesterase inhibitors. ²⁶⁷	III	B

BP = blood pressure; CCB = calcium channel blocker; CCS = chronic coronary syndromes; DHP-CCB = dihydropyridine calcium channel blocker.

²Class of recommendation.

³Level of evidence.

⁴No demonstration of benefit on prognosis.

© ESC 2019

Figura 2. Trattamento generale e farmacologico dell'angina stabile-modificata dalle linee guida ESC 2019.

Nel successivo studio MERLIN(13) sono stati selezionati 3565 pazienti precedentemente arruolati nel trial MERLIN-TIMI 36 con angina cronica (storia di angina media 5.2 anni) poi randomizzati a trattamento con ranolazina o con placebo.

L'endpoint primario composito era rappresentato da morte cardiovascolare, IMA e ischemia ricorrente. In questo caso si è verificata una riduzione significativa dell'endpoint primario nel gruppo trattato con ranolazina (riduzione del 14%; HR0.86; IC 95% 0.75-0.97, p=0.017), verosimilmente per effetto della riduzione significativa dell'ischemia ricorrente. Inoltre, nel gruppo ranolazina un minore numero di pazienti ha sofferto di peggioramenti dei sintomi anginosi (HR 0.77; p=0.048) e/o di aumento della terapia antianginosa (HR 0.77; p=0.005).

Nel trial "Type 2 Diabetes Evaluation of Ranolazine in Subjects With Chronic Stable Angina"(TERISA)(15) è stato dimostrato che la ranolazina riduce gli episodi di angina stabile in pazienti diabetici già in trattamento con uno o due farmaci antianginosi, portando ad un minor uso di nitroglicerina sublinguale. Per quanto riguarda la terapia di combinazione con farmaci di prima e seconda come prima linea di trattamento, il trial "Combination Assessment of Ranolazine in Stable Angina "(CARISA)(14) ha valutato la capacità di sforzo in pazienti in trattamento con atenololo (50 mg), amlodipina (5 mg) o diltiazem (180 mg= in combinazione con ranolazina.

Lo studio ha coinvolto 823 adulti con angina stabile randomizzati a placebo o a due diversi dosaggi di ranolazina (750 mg oppure 1000 mg x 2/die). Nei pazienti in trattamento con ranolazina la durata di esercizio è aumentata di 115.6 secondi rispetto ai 91.7 secondi dei pazienti del gruppo placebo (p=0.01). Nel gruppo ranolazina è stato ridotto il numero di episodi di angina e la necessità di nitroglicerina.

La revisione sistematica di Belsey et al(28) ha valutato la terapia di combinazione tra farmaci di prima linea associati in prima istanza con i vari farmaci di seconda linea. Dallo studio di 46 articoli di letteratura la combinazione di ranolazina con farmaci calcio-antagonisti o con beta bloccanti è risultata essere la strategia di combinazione con i migliori risultati in termini di capacità di esercizio, frequenza degli attacchi anginosi e ricorso all'uso di nitrati a breve durata di azione.

Gli studi citati hanno ampiamente evidenziato l'efficacia della ranolazina nel migliorare la sintomatologia e la capacità funzionale dei pazienti con sindrome coronarica cronica. Esiste una importante insufficienza di dati che possa definitivamente approvare l'uso delle terapie di combinazione già in prima linea per la ranolazina con i farmaci di linea. Infatti, nonostante una iniziale dimostrazione di maggiore efficacia di tali terapie di combinazione, gli studi fin'ora disponibili non presentano risultati per gli outcomes di

mortalità e morbilità per cui ulteriori studi sono attesi per valutare l'influenza del trattamento iniziale di combinazione sulla prognosi a lungo termine.

Indicazioni ufficiali all'uso di ranolazina

Le attuali linee guida ESC 2019 identificano i betabloccanti, calcioantagonisti e nitrati a breve durata d'azione come farmaci di prima linea per il trattamento dei sintomi anginosi nella sindrome coronarica cronica classe (IIaB) (Fig. 2). In caso di fallimento terapeutico, tra i farmaci di seconda linea si può optare per la ranolazina (Fig.2), utilizzabile come prima scelta nei casi di intolleranza o controindicazione ai farmaci di prima linea(1).

BIBLIOGRAFIA

1. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020 Jan 14;41(3):407–77.
2. Smeeth L, Skinner JS, Ashcroft J, Hemingway H, Timmis A. NICE clinical guideline: chest pain of recent onset. *Br J Gen Pract*. 2010 Aug 1;60(577):607–10.
3. Ohman EM. Chronic Stable Angina. Solomon CG, editor. *N Engl J Med*. 2016 Mar 24;374(12):1167–76.
4. O'Toole L. Angina (chronic stable). *BMJ Clin Evid*. 2008 Oct 1;2008.
5. Scirica BM. Chronic angina: definition, prevalence, and implications for quality of life. *Rev Cardiovasc Med*. 2009;10 Suppl 1:S3-10.
6. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, et al. Optimal Medical Therapy with or without PCI for Stable Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2007 Apr 12;356(15):1503–16.
7. Tarkin JM, Kaski JC. Pharmacological treatment of chronic stable angina pectoris. *Clin Med*. 2013 Feb;13(1):63–70.
8. Research C for DE and. Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations (Orange Book). FDA [Internet]. 2020 Nov 9 [cited 2020 Sep 18]; Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/approved-drug-products-therapeutic-equivalence-evaluations-orange-book>
9. Anonymous. Ranexa (previously Latixa) [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cited 2020 Sep 18]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ranexa-previously-latixa>

10. Stone PH, Gratsiansky NA, Blokhin A, Huang I-Z, Meng L. Antianginal Efficacy of Ranolazine When Added to Treatment With Amlodipine. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Aug;48(3):566–75.
11. Chaitman BR, Skettino SL, Parker JO, Hanley P, Meluzin J, Kuch J, et al. Anti-ischemic effects and long-term survival during ranolazine monotherapy in patients with chronic severe angina. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Apr;43(8):1375–82.
12. Morrow DA. Effects of Ranolazine on Recurrent Cardiovascular Events in Patients With Non–ST-Elevation Acute Coronary Syndromes The MERLIN-TIMI 36 Randomized Trial. *JAMA*. 2007 Apr 25;297(16):1775.
13. Wilson SR, Scirica BM, Braunwald E, Murphy SA, Karwatowska-Prokopczuk E, Burows JL, et al. Efficacy of Ranolazine in Patients With Chronic Angina. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Apr;53(17):1510–6.
14. Chaitman BR. 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 Jan 21;291(3):309.
15. Kosiborod M, Arnold SV, Spertus JA, McGuire DK, Li Y, Yue P, et al. Evaluation of Ranolazine in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Stable Angina. *J Am Coll Cardiol*. 2013 May;61(20):2038–45.
16. Zaza A, Belardinelli L, Shryock JC. Pathophysiology and pharmacology of the cardiac “late sodium current”. *Pharmacol Ther*. 2008 Sep;119(3):326–39.
17. Stone PH. Ranolazine: New Paradigm for Management of Myocardial Ischemia, Myocardial Dysfunction, and Arrhythmias. *Cardiol Clin*. 2008 Nov;26(4):603–14.
18. Noble D. Late sodium current in the pathophysiology of cardiovascular disease: consequences of sodium-calcium overload. *Heart*. 2006 Jul 1;92(suppl_4):iv1–5.
19. Le Grand B, Pignier C, Létienne R, Colpaert F, Cuisiat F, Rolland F, et al. Na⁺ Currents in Cardioprotection: Better to Be Late. *J Med Chem*. 2009 Jul 23;52(14):4149–60.
20. Hale SL, Shryock JC, Belardinelli L, Sweeney M, Kloner RA. Late sodium current inhibition as a new cardioprotective approach. *J Mol Cell Cardiol*. 2008 Jun;44(6):954–67.
21. Saint DA. The cardiac persistent sodium current: an appealing therapeutic target?: Therapeutic potential of cardiac INa(P). *Br J Pharmacol*. 2009 Jan 29;153(6):1133–42.
22. Hayashida W, van Eyll C, Rousseau MF, Pouleur H. Effects of ranolazine on left ventricular regional diastolic function in patients with ischemic heart disease. *Cardiovasc Drugs Ther*. 1994 Oct;8(5):741–7.

23. MacInnes A, Fairman DA, Binding P, Rhodes J ann, Wyatt MJ, Phelan A, et al. The Antianginal Agent Trimetazidine Does Not Exert Its Functional Benefit via Inhibition of Mitochondrial Long-Chain 3-Ketoacyl Coenzyme A Thiolase. *Circ Res* [Internet]. 2003 Aug 8 [cited 2020 Sep 18];93(3). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.RES.0000086943.72932.71>
24. Antzelevitch C, Belardinelli L, Zygmunt AC, Burashnikov A, Di Diego JM, Fish JM, et al. Electrophysiological Effects of Ranolazine, a Novel Antianginal Agent With Antiarrhythmic Properties. *Circulation*. 2004 Aug 24;110(8):904–10.
25. Fraser H, Belardinelli L, Wang L, Light P, Mcveigh J, Clanachan A. Ranolazine decreases diastolic calcium accumulation caused by ATX-II or ischemia in rat hearts. *J Mol Cell Cardiol*. 2006 Dec;41(6):1031–8.
26. Nash DT, Nash SD. Ranolazine for chronic stable angina. *The Lancet*. 2008 Oct;372(9646):1335–41.
27. Weisz G, Génereux P, Iñiguez A, Zurakowski A, Shechter M, Alexander KP, et al. Ranolazine in patients with incomplete revascularisation after percutaneous coronary intervention (RIVER-PCI): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2016 Jan;387(10014):136–45.
28. Belsey J, Savelieva I, Mugelli A, Camm AJ. Relative efficacy of antianginal drugs used as add-on therapy in patients with stable angina: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2015 Jul;22(7):837–48.

CORONAROGRAFIA E ANGIOPLASTICA CORONARICA TRA PALLONI, STENT E MEZZO DI CONTRASTO

Antonio Aloia

S.C. Cardiologia Ospedale San Luca Vallo della Lucania

Lo sviluppo di tecniche e di materiali innovativi nel campo dell'interventistica coronarica ha notevolmente incrementato le capacità terapeutiche permettendo il trattamento di quadri coronarici sempre più complessi (es. malattia coronarica severamente calcifica, occlusioni croniche totali, ecc.). Proprio a causa della maggior complessità degli interventi coronarici percutanei, il rischio di complicanze, che pur si è ridotto nel corso degli anni, rimane ad oggi tutt'altro che trascurabile. L'elevato numero di materiali utilizzati e la loro diffusione nei laboratori di Emodinamica, rende necessario acquisire sufficiente "esperienza" sia per il loro impiego, sia per la gestione delle complicanze ad essi correlate.

Da quasi 50 anni la rivascularizzazione miocardica rappresenta un indiscusso caposaldo del trattamento della CAD. Il by-pass aortocoronarico (BPAC), utilizzato nella pratica clinica a partire dagli anni '60, è l'intervento chirurgico in assoluto più estesamente valutato, mentre la procedura coronarica percutanea (*percutaneous coronary intervention*, PCI), utilizzata da oltre tre decenni, è fra tutte le procedure interventistiche quella che è stata oggetto del maggior numero di studi clinici controllati randomizzati (*randomized controlled trials*, RCT). La PCI è stata introdotta nel 1977 da Andreas Gruentzig e dalla metà degli anni '80 è andata affermandosi in alternativa al BPAC. Entrambe le due tipologie di intervento hanno beneficiato di determinanti progressi tecnologici, in particolare l'impiego degli stent medicati (*drug-eluting stents*, DES) nella PCI e dei graft arteriosi nel BPAC, ma il loro ruolo nel trattamento dei pazienti con CAD stabile è stato controbilanciato dal perfezionamento della terapia medica, intesa come terapia medica ottimale, che comprende sia gli interventi intensivi sullo stile di vita che la gestione del trattamento farmacologico.

L'utilizzo dell'angioplastica coronarica (PTCA) è cresciuto notevolmente negli ultimi 20 anni. Molti fattori hanno contribuito a tale sviluppo: migliore strumentazione, nuove terapie anticoagulanti e antiaggreganti e più recentemente l'introduzione degli stent. Tali miglioramenti hanno non solo espanso le indicazioni alla PTCA, ma anche drasticamente migliorato la sicurezza delle procedure.

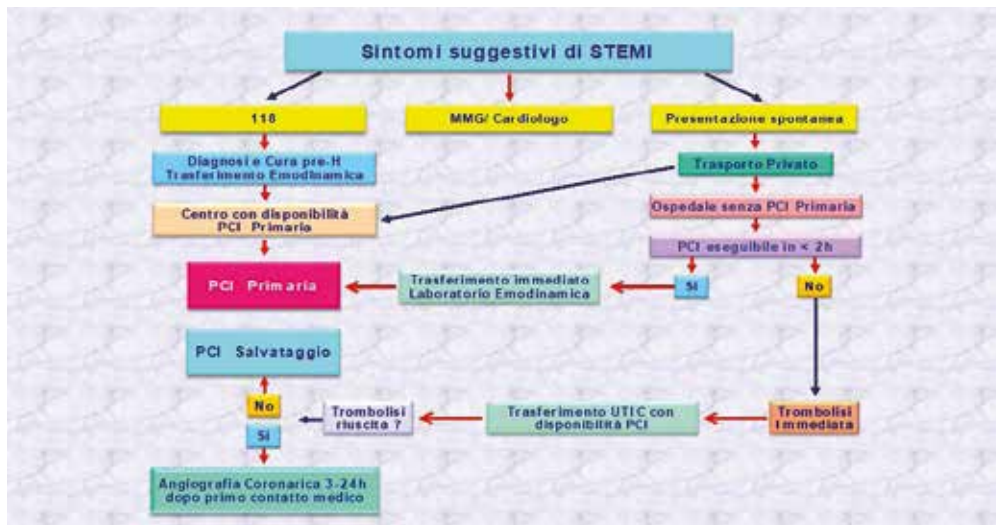
Inizialmente l'angioplastica eseguita con il semplice pallone comportava una mortalità compresa fra l'1.9% e il 2.5% e un intervento di

bypass urgente dell'1.9-5.8%. Attualmente la mortalità nei laboratori di emodinamica è scesa allo 0.2% e l'incidenza di bypass urgente allo 0.3-0.6%. Una delle più recenti indicazioni alla PTCA è rappresentata dalla riperfusione urgente in corso di infarto miocardico acuto (IMA).

È ormai noto che la possibilità di ridurre la mortalità per infarto miocardico acuto (IMA) è strettamente legata al ripristino di un flusso efficace nel vaso responsabile (TIMI III). Infatti esiste una relazione pressoché lineare tra pervietà del vaso responsabile dell'IMA 90 minuti dopo l'inizio della terapia riperfusiva e mortalità intraospedaliera. L'obiettivo principale nella terapia dello STEMI è quello di riaprire il "vaso colpevole" nel minor tempo possibile e ripristinare il flusso sanguigno alla zona che sta andando in necrosi. Oggi la riapertura del vaso può essere fatta in due modi: 1) terapia farmacologica (trombolisi sistemica) – 2) rivascolarizzazione miocardica meccanica (angioplastica primaria). La trombolisi è efficace solo nel 50-60% dei casi ed è associata a un numero significativo di complicanze emorragiche anche potenzialmente gravi. L'angioplastica primaria invece è efficace nel 98% dei casi e permette di riaprire completamente il vaso. Essendo una procedura eseguita in pazienti ad alto rischio e in emergenza non è priva di complicanze ma studi clinici su migliaia di pazienti hanno chiaramente dimostrato la sua efficacia, sicurezza e superiorità rispetto alla trombolisi.

L'angioplastica primaria è ormai considerata da alcuni anni come la terapia riperfusiva di scelta nell'infarto miocardico acuto con ST sopraslivellato. Numerosi sono gli studi clinici che hanno confrontato la trombolisi e l'angioplastica primaria. Tutti hanno evidenziato che l'angioplastica primaria nei confronti della trombolisi è più efficace nel ripristinare la pervietà dei vasi, si accompagna ad una minore incidenza di riocclusioni, ad una migliore funzione del ventricolo sinistro residua, ad un migliore outcome clinico, ad una maggiore riduzione della percentuale di mortalità, reinfarto, sanguinamento intracranico. L'angioplastica primaria ha determinato una netta riduzione della mortalità post-STEMI rispetto alla trombolisi.

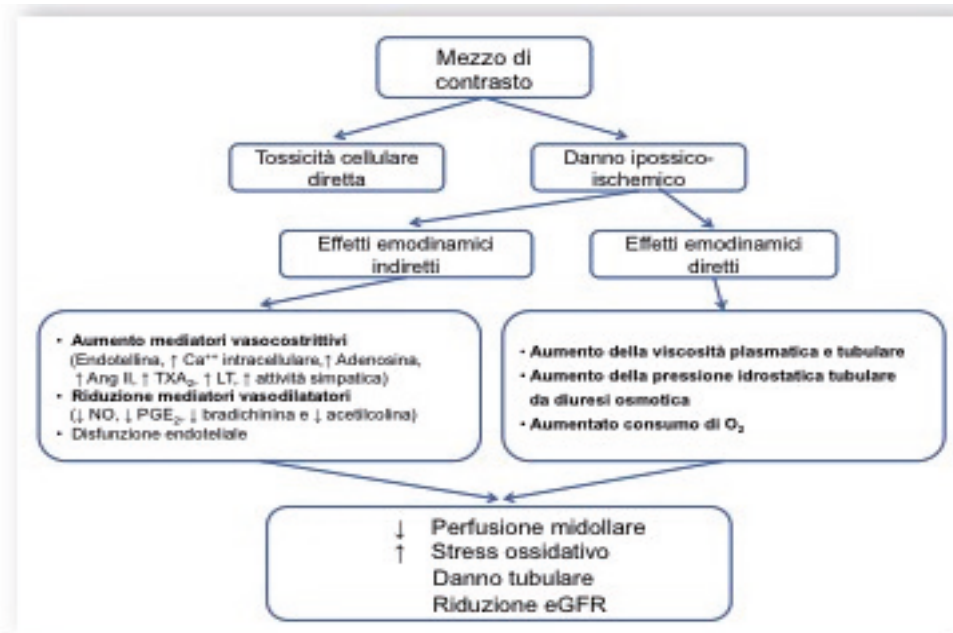
È noto che i migliori outcome della PTCA primaria sono inversamente correlati al ritardo temporale di inizio della procedura. Ritardi che possono avvenire a vari livelli: dal ritardo nel trasporto o nell'arrivo in Pronto Soccorso (PS) del paziente, al ritardo diagnostico, al ritardo intraospedaliero..



I trial sulla PTCA facilitata non hanno dimostrato un grande vantaggio rispetto alla sola PTCA. Inoltre studi sul trasporto dei pazienti da un centro *Spoke* ad uno *Hub* hanno spesso mostrato un tempo “door-to-balloon” subottimale. Tutto questo ha determinato da una parte una spinta verso una corretta diagnosi di IMA sul territorio e successivo trasporto diretto del paziente verso il centro *Hub* più vicino e dall’altra un maggior numero di ospedali con sala di emodinamica attiva 24/24 h per la gestione invasiva dell’IMA. Una delle complicanze temibili delle procedure di cardiologia interventistica è rappresentata dalla **nefropatia da mezzo di contrasto** (Contrast-Induced Nephropathy - **CIN**); questa consiste in una *compromissione acuta della funzione renale in seguito all’uso sistemico di mezzi di contrasto (mdc) iodati*, caratterizzato da un incremento della creatinemia sierica (SeCr) maggiore del 25% o superiore a 0,5 mg/dL (44 mol/L) rispetto ai valori di base. Tale incremento si sviluppa entro 3 giorni dalla somministrazione del *mdc* e non deve essere giustificabile da altre cause alternative, quali l’embolia ateromatosa, l’azotemia pre-renale, la sepsi e la somministrazione di altre sostanze nefrotossiche. La CI-AKI si verifica con maggiore incidenza in categorie di pazienti a rischio, quali quelli con CKD, diabete, anemia, emorragie peri-procedurali, instabilità emodinamica, scompenso cardiaco, ed età avanzata. Per le sue importanti implicazioni cliniche ed economiche, la CI-AKI continua a essere un campo di ricerca in continua evoluzione. L’utilità di nuovi biomarcatori nella diagnosi precoce e nella valutazione prognostica di CI-AKI è oggetto di ricerca clinica, e potrebbe influenzare nel futuro prossimo sia la definizione della sindrome che le misure preventive o il successivo monitoraggio.

Per ridurre il rischio di CI-AKI è molto importante individuare i pazienti a rischio, correggere l’instabilità emodinamica peri-procedurale, e sospendere

l'assunzione di farmaci nefrotossici. Inoltre nei pazienti a elevato rischio è importante ridurre al minimo il volume del CM, prevederne la quantità massima da somministrare, soprattutto in base al peso e alla funzione renale.



Per prevenire la CI-AKI sono stati sperimentati diversi farmaci con diversi meccanismi d'azione. Tuttavia ad oggi nessuno di essi ha dimostrato di prevenire efficacemente la CI-AKI in studi randomizzati condotti su grandi popolazioni.

Allo stato attuale si raccomanda:

- l'idratazione con soluzione isotonica salina e.v., alla dose di 1 ml/kg/h a partire da 12h prima della somministrazione del CM e per le successive 24h;
- pazienti che devono essere idratati per una procedura da eseguirsi nello stesso giorno: NaCl 0,9% o NaHCO₃ 1,4% a 1-2 ml/kg/ora, nelle 3-6 ore antecedenti la procedura e nelle 6 ore successive alla procedura (Mueller 2002; McCullough 2005); a seconda del peso del paziente, devono essere infusi almeno 300-500 ml di idratazione ev prima della procedura;
- protocollo abbreviato con NaHCO₃: NaHCO₃ 1,4% a 3 ml/kg/ora per 1 ora prima della procedura; dopo la procedura continuare per 6 ore a 1 ml/kg/ora (Merten 2004; Briguori 2007);

PER TUTTI I PAZIENTI:

- ✓ Calcolare eGFR e identificare i fattori di rischio per la CI-AKI
- ✓ Evitare disidratazione
- ✓ Ridurre il volume di CM somministrato (<350 ml o 4 ml/kg)
- ✓ Evitare la ripetizione dell'esame contrastografico prima di 48h
- ✓ Usare CM a bassa osmolarità o isosmolari
- ✓ Sospendere farmaci nefrotossici (FANS, metformina, aminoglicosidi, ecc.)
- ✓ Iniziare o continuare la terapia con statine



- dimezzare il dosaggio nei pazienti con frazione d'iezione <35% o in classe NYHA >2 rappresenta la strategia chiave nella prevenzione della CI-AKI e l'unica posta dalle linee guida ESC sulla rivascolarizzazione miocardica in classe di raccomandazione I72
- il trattamento con NAC *per os* e l'infusione di bicarbonato di sodio sono altre strategie ampiamente studiate, la cui reale utilità è però tuttora in discussione (classe di raccomandazione III nelle linee guida ESC);
- l'utilizzo del bicarbonato di sodio e.v. secondo il protocollo di Merten potrebbe essere riservato alle PCI primarie;
- inoltre potrebbe poi risultare efficace, avendo fornito risultati favorevoli in alcuni studi randomizzati, la somministrazione di statine ad alte dosi e l'impiego dell'acido ascorbico.
- Infine, per quanto riguarda strategie non farmacologiche di prevenzione, l'emofiltrazione effettuata prima e dopo la procedura si è dimostrata efficace nella prevenzione della CI-AKI, e potrebbe essere considerata un trattamento di routine in pazienti con insufficienza renale grave preesistente (eGFR <30 ml/min/1.73 m²).

BIBLIOGRAFIA

1. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2017 Aug print].
2. Nielsen PH et al, *Circulation* 2010; 121: 1484-1891
3. Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2002;39:930-936.
2. Rihal CS, Textor SC, Grill DE, et al. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2002;105:2259-2264.
4. Marenzi G, Marana I, Lauri G, et al. The prevention of radiocontrast-agent-induced nephropathy by hemofiltration. *N Engl J Med* 2003;349:1333-1340.
5. Michele Cacucci, Antonio Catanoso1 et altri - *U.O. di Cardiologia, 2U.O. di Pronto Soccorso, 3118 Crema, 4Direzione Medica di Presidio, A.O. Ospedale Maggiore, Crema (CR)* - L'angioplastica primaria 24/24 ore nell'infarto miocardico acuto a Crema: considerazioni dopo un anno di esperienza

LO SCOMPENSO CARDIACO OGGI

Rosamaria Grompone

S.C. Cardiologia Ospedale San Luca Vallo Della Lucania ASL Salerno

Si può asserire che fino al 2019 lo scompenso cardiaco poteva essere considerato la pandemia del III millennio. Lo scompenso cardiaco oggi rappresenta una delle principali cause di mortalità e morbilità nei Paesi Occidentali con una prevalenza pari a circa il 2% della popolazione generale ed è in continuo aumento per l'invecchiamento della popolazione e il miglior trattamento delle patologie croniche. Oggi, tuttavia, ci sono possibilità di trattare i disturbi, rallentarne la progressione e di migliorare l'evoluzione. In base alla definizione delle attuali linee guida, lo scompenso cardiaco è una sindrome clinica complessa dovuta ad una compromissione strutturale o funzionale del riempimento ventricolare o dell'eiezione del sangue. Le manifestazioni principali dello scompenso cardiaco sono la dispnea e l'astenia, e la ritenzione di liquidi che può portare a congestione polmonare e/o congestione splancica e/o edemi periferici.

Diagnosi

Oggi, in base ai valori di frazione di eiezione si usa distinguere lo scompenso cardiaco in una forma con FE ridotta (heart failure with reduced ejection fraction HFrEF) e una con FE conservata (heart failure with preserved ejection fraction HFpEF). Vi è poi un terzo gruppo, quello dei pazienti con FE compresa fra il 40% e il 50% con disfunzione sistolica intermedia (HFmrEF, mid range).

Oggi, quindi, per la diagnosi e classificazione dello scompenso cardiaco la FE rappresenta il parametro più impiegato in cardiologia per la valutazione della funzione sistolica del ventricolo sinistro. Va considerata anche la facilità con cui la FE può essere predetta sulla base di semplici elementi strumentali oppure può essere stimata, anche attraverso la sola valutazione visiva, utilizzando le metodiche di imaging cardiaco ed in particolare l'ecocardiografia, tecnica attualmente sempre più diffusa e accessibile grazie anche all'avvento di ecocardiografi portatili e miniaturizzati.

Terapia

L'insufficienza cardiaca cronica è una malattia con una fisiopatologia complessa dove l'attivazione del sistema neuroendocrino gioca un ruolo significativo. L'attivazione del sistema nervoso simpatico e del sistema renina- angiotensina-aldosterone insieme al sistema dei Peptidi natriuretici giocano un ruolo fondamentale.

L'approccio terapeutico raccomandato dalle Linee Guida ESC 2012 e AHA/ACC del 2013 era basato sulla demodulazione di questi sistemi attraverso una triplice terapia con ACE-inibitori o sartani, antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi e beta bloccanti.

Nell'ultimo decennio si è arrivati allo sviluppo di una classe farmacologica, gli ARNI (inibitori della neprilesina/bloccanti recettoriali dell'angiotensina) che agiscono potenziando il sistema dei peptidi natriuretici attraverso l'inibizione della NEP e bloccando selettivamente il recettore AT1 dell'angiotensina II da parte degli ARB. Il capostipite della classe degli ARNI è il sacubitril/valsartan, conosciuto come Entresto. La dimostrata efficacia di sacubitril/valsartan tanto nei pazienti più instabili quanto in quelli più stabili suggerisce di utilizzare sacubitril/valsartan già in fase precoce della malattia. A seguito dei risultati dello studio Paradigm- HF, le linee guida ESC hanno incluso sacubitril/valsartan nell'algoritmo del trattamento dell'insufficienza cardiaca in sostituzione dell'ACE inibitore/ sartano per ridurre ulteriormente il rischio di morte e di ospedalizzazione per scompenso cardiaco in pazienti con frazione di eiezione ridotta ($FEVs \leq 35\%$) che nonostante terapia attimale con inibitori del RAAS, beta bloccanti ed antagonisti dell'aldosterone rimangono sintomatici. L'efficacia e la tollerabilità del sacubitril/valsartan sono state ulteriormente valutate in due trial: il PIONEER-HF e il TRANSITION. Da tutto ciò si evince che il sacubitril/valsartan costituisce una nuova frontiera nella terapia dello scompenso cardiaco, rappresentando il passaggio da un trattamento basato su blocchi neuro-ormonali ad un più evoluto approccio di modulazione degli stessi orientato a riequilibrare in maniera completa la sindrome neuro-ormonale che costituisce il substrato fisiopatologico dell'insufficienza cardiaca. I risultati ottenuti nei trial sia in termini prognostici che in termini di miglioramento della qualità della vita sono estremamente promettenti.

Altra frontiera di oggi è la terapia di resincronizzazione cardiaca che ha dimostrato di essere in grado di ridurre la morte cardiaca improvvisa e la mortalità per tutte le cause in pazienti con insufficienza cardiaca e ridotta frazione di eiezione.

Sulla base delle evidenze della letteratura, le linee guida ESC per la gestione dello scompenso cardiaco raccomandano l'uso altresì di ferrocobossimaltoso per via endovenosa in pazienti sintomatici con HFrEF e carenza di ferro (ferritina sierica < 100 micrg/L o ferritina tra 100-299 micrg/L e saturazione di transferrina $< 20\%$) per alleviare i sintomi dell'HF e migliorare la capacità di esercizio e la qualità della vita.

Questi benefici sono di grande importanza per i pazienti con scompenso cardiaco e in particolare nella prospettiva dei pazienti anziani, per i quali la qualità della vita e la tolleranza all'esercizio fisico sono risultati molto importanti.

La novità dell'ESC 2020 sono gli studi sull'empagliflazina, i SGLT2 inhibitors: l'empagliflazina riduce la mortalità cardiovascolare o l'ospedalizzazione nei pazienti con HFrEF, con o senza il diabete. SGLT2 inhibitors possono essere raccomandati nel trattamento dell'HFrEF.

PRESENTE e FUTURO

Gande importanza oggi e in futuro va data, nella gestione dello scompenso cardiaco cronico, agli ambulatori dedicati, al ruolo centrale dell'infermiere dedicato al telemonitoring, al monitoraggio telefonico e alla telemedicina. Questo approccio non solo riduce le riacutizzazioni e quindi le riospedalizzazioni ma migliora la compliance da parte del paziente e la sua qualità di vita non solo dal punto di vista fisico ma anche psicologico.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

1. Clinical epidemiology of heart failure. Mosterd A, Hoes AW. Heart 2007; 93: 1137-1146
2. Ecocardiographic correlates of acute heart failure, cardiogenic shock, and inhospital mortality in tako-tsubo cardiomyopathy. Citro R, Rigo F., D'Andrea A., Ciampi Q., et al. JACC Cardiovas Imaging. 2014 Feb; 7 (2): 119-29
3. Il Sacubitril/Valsartan nei pazienti con scompenso cardiaco cronico a funzione sistolica ridotta: studio monocentrico". E. Salvini, M. Benvenuto, A. Marziali, D. Gabrielli. Minerva Cardio Angiologica Giugno 2018. Vol 66
4. Rationale and design of TRANSITION: a randomized trial of pre-discharge vs. post-discharge initiation of sacubitril/valsartan. Dominguez Pascual-Figal, Rolf Wachter, Michele Senni. ESC Heart Fail. 2018 Apr; 5 (2): 327-336
5. Cardiac resynchronization therapy is effective even in elderly patients with comorbidities. Antonio N, Lourenco C et al. J Interv Card Electrophysiol 2010; 27: 61-68

6. Lo scompenso cardiaco nell'anziano e nel grande anziano. A Boccanelli Il cuore oggi e domani 2019 89-94
7. Etiology of anemia in patients with advanced heart failure. Nanas JN, Matsouka C., Karageorgopoulos D et al. J Am Coll Cardiol. 2006 Dec 19; 48 (12): 2485-9
8. Epidemiology and risk profile of heart failure. Bui AL, Horwich TB, Fonarow GC. Nat Rev Cardiol 2011 Jan; 8 (1): 30-41
9. Una nuova frontiera nella terapia dello scompenso cardiaco: gli ARNI. M. Tullio, E. Savini, D. Gabrielli Il cuore oggi e domani 2019 84-87.

SCOMPENSO CARDIACO: LA GESTIONE DELLA FASE ACUTA

Luisa De Gennaro, Pasquale Caldarola

Bari

La rapida insorgenza *ex novo* dei segni e sintomi tipici di una insufficienza cardiaca o il peggioramento di una preesistente condizione di scompenso cardiaco (SC) cronico delineano la sindrome dello SC acuto, una condizione clinica potenzialmente letale, che richiede un trattamento urgente per prevenire il deterioramento multiorgano secondario alla congestione e all'ipoperfusione viscerale(1,2). Lo SC acuto impegna le strutture ospedaliere in tutto il mondo. Negli Stati Uniti e in Europa si riportano oltre 1 milione di ricoveri all'anno per SC acuto (1-4), e i dati nazionali documentano nel 2015 oltre 220 000 ospedalizzazioni in Italia(5). A confronto con altre patologie cardiache acute, come le sindromi coronariche, gli esiti a distanza dei pazienti con SC acuto sono marcatamente sfavorevoli: entro 3 mesi circa un terzo risultano deceduti o riospedalizzati, mentre ad 1 anno dal ricovero indice la mortalità varia tra 25% e 50%(3,6,7).

Gestione preospedaliera

La maggior parte dei pazienti che afferiscono al PS presenta un quadro caratterizzato da emodinamica stabile con segni e sintomi di congestione. Solo una quota minoritaria (meno del 10%) di pazienti presenta un quadro clinico critico, che condiziona fortemente la mortalità a breve termine (7), con compromissione di una o più funzioni vitali. Per l'estrema eterogeneità dei quadri clinici e modalità di presentazione, i malati critici vengono gestiti nelle fasi iniziali da personale medico avente competenze e formazione differenti (medico d'urgenza, cardiologo, intensivista). L'applicazione di un percorso di diagnosi e trattamento condiviso è cruciale per accelerare la definizione eziologica, ridurre la mortalità e il tempo di ospedalizzazione, migliorando la prognosi.

Come proposto nel documento ANMCO sul percorso clinico-diagnostico e terapeutico del paziente con SC acuto dal pronto soccorso alla dimissione, pubblicato nel 2019, nei pazienti che si presentano "critici" è necessario dedicare un percorso differente a seconda **della modalità di presentazione: sindrome coronarica acuta con STEMI e non-STEMI [NSTEMI]** ad alto rischio, shock, distress respiratorio, alterazione del circolo e aritmie gravi (8)

Gestione ospedaliera:

Il goal terapeutico del paziente che si ricovera per SC acuto è quello di ridurre la congestione. A tal fine è necessario comprendere quale sia il profilo del paziente: “dry and warm”, dry and cold”, wet and cold” e wet and warm”.

Le ultime linee guida ESC(1) e ACC/AHA/HFSA (9) raccomandano la somministrazione di **liquidi** nel profilo “dry and cold”. In particolare nello shock cardiogeno le linee guida ESC sullo scompenso cardiaco raccomandano la somministrazione di >200 ml di soluzione fisiologica o soluzione di Ringer in 15-30 min in assenza di segni di congestione. La raccomandazione per la scelta di tali liquidi è basata sul consenso di esperti (10).

Caposaldi della terapia del paziente con scompenso cardiaco acuto sono i **diuretici** che determinano aumento dell’escrezione di acqua e sodio e presentano, in aggiunta, alcuni effetti vasodilatatori. Essi permettono il miglioramento della dispnea e costituiscono, assieme ai vasodilatatori, la terapia di prima linea nel paziente con scompenso cardiaco acuto con congestione in assenza di ipoperfusione.

La furosemide è il diuretico maggiormente utilizzato come prima scelta nello scompenso cardiaco acuto. E’ raccomandata la somministrazione del dosaggio più basso capace di ottenere una risposta clinica. Nei pazienti già in trattamento domiciliare con furosemide, la dose iniziale dovrebbe non essere inferiore a quella domiciliare. I pazienti non in trattamento cronico con furosemide dovrebbero rispondere a boli di 20-40 mg di furosemide per via endovenosa (o 10-20 mg dell’analogo torasemide). Al fine di migliorare l’effetto diuretico ed evitare l’insorgenza di resistenza, le linee guida raccomandano l’associazione con diuretici tiazidici o antagonisti dei mineralcorticoidi.(11,12).

Le attuali linee guida consigliano l’utilizzo di **inotropi (1,9)** nel profilo “wet and cold” con ipotensione (pressione arteriosa sistolica <90 mmHg) o nei casi di pressione arteriosa sistolica >90 mmHg resistenti a diuretici e vasodilatatori; nel profilo “dry and cold” refrattario a somministrazione di liquidi. Gli inotropi sono dunque da riservare ai casi in cui la funzione di pompa cardiaca sia gravemente compromessa e sussistano relativi segni di ipoperfusione, situazione frequente nello scompenso cardiaco acuto ipoteso.

I vasopressori sono raccomandati nel profilo “wet and cold” nei casi refrattari agli inotropi (2-5).

La dobutamina è considerata da alcuni autori l’inotropo di scelta nello scompenso cardiaco

acuto in virtù del potente effetto inotropo positivo e degli scarsi effetti sulle resistenze periferiche per dosi non superiori a 15 µg/kg/min. Contrariamente alla dopamina, la dobutamina infatti riduce le pressioni di riempimento. Può essere associata a dopamina o noradrenalina per ottenere un bilanciamento tra gli effetti inotropi e vasopressori (13). La dopamina può essere considerata

nello shock cardiogeno in dosi $>10 \mu\text{g/kg/min}$, per il prevalente effetto vasoconstrictore a tali dosaggi. Peraltro al momento attuale, e contrariamente a un notevole uso largamente empirico in passato, l'uso di dopamina a basse dosi non è confortato da evidenze in studi di esito. L'utilizzo della norepinefrina è stato proposto nello shock cardiogeno nei casi di ipotensione refrattaria a dopamina e dobutamina (14).

Il levosimendan, calcio-sensibilizzatore per via infusione, viene preferito agli inotropi tradizionali nel paziente in trattamento cronico con betabloccanti ove si ritenga che questi siano all'origine dell'ipoperfusione. È stato inoltre ipotizzato anche un suo effetto favorevole nella cardiopatia ischemica rispetto agli inotropi tradizionali in virtù dell'effetto inotropo positivo non determinante aumento del consumo di ossigeno (sensibilizzazione delle proteine contrattili miocardiche al calcio in assenza di aumento del calcio sarcoplasmatico) e di possibili effetti cardioprotettivi e vasodilatatori (mediati dai canali del potassio dipendenti dall'ATP) (15). Il farmaco è invece sconsigliato nei pazienti con ipotensione grave (pressione arteriosa sistolica $<90 \text{ mmHg}$) per i suoi effetti vasodilatatori. Il levosimendan è pertanto indicato nei pazienti affetti da scompenso cardiaco acuto con congestione e ipoperfusione (profilo "*wet and cold*") con ipotensione lieve (pressione arteriosa sistolica $100-120 \text{ mmHg}$) e in quelli con scompenso cardiaco acuto a eziologia ischemica e/o in trattamento con betabloccanti, con pressione arteriosa sistolica $90-100 \text{ mmHg}$, refrattari al trattamento con diuretici e vasodilatatori.

Vasodilatatori: considerati, insieme ai diuretici, caposaldo della terapia dello scompenso cardiaco acuto, i vasodilatatori, essenzialmente nitroderivati, permettono un miglioramento soggettivo della dispnea, ma non hanno dimostrato riduzione della mortalità.

Essi determinano una riduzione del precarico e del postcarico grazie all'effetto mediato dalla stimolazione della guanilato-ciclastasi. Andrebbero evitati per valori di pressione arteriosa $<90 \text{ mmHg}$ con dose iniziale $10-20 \mu\text{g/kg/min}$ e successivi aumenti fino alla dose massima di $200 \mu\text{g/kg/min}$ fino a risoluzione dei sintomi ed evitando comunque di raggiungere valori di pressione arteriosa sistolica $<80 \text{ mmHg}$. (16).

L'utilizzo di nitroprussiato (dose iniziale $0.5 \mu\text{g/kg/min}$), da titolare in base alla risposta (dosaggio massimo $10 \mu\text{g/kg/min}$) (17) è limitato, oltre che dalla possibilità di tachifilassi e di insorgenza di cefalea, anche dalla tossicità da cianuro.

La nesiritide, analogo sintetico del BNP, appartenente ad un'altra classe di vasodilatatori, ha dato risultati contrastanti e comunque non è attualmente disponibile in Italia.

Secondo le ultime linee guida ESC2 e ACC/AHA/HFSA (1,9) sullo scompenso cardiaco, sistemi di supporto circolatorio meccanico sono

utilizzabili nello scompenso cardiaco acuto e cronico non adeguatamente gestibile mediante terapia medica al fine di supportare la funzione di pompa cardiaca e garantire la perfusione d'organo. Nell'ambito dello scompenso cardiaco acuto vi è evidenza limitata riguardo all'utilizzo di sistemi temporanei di supporto meccanico circolatorio, che possono essere considerati, allo stato attuale, sistemi temporanei da utilizzare in pazienti selezionati in attesa della terapia definitiva.

L'uso della contropulsazione aortica nell'infarto miocardico complicato da shock cardiogeno ha dimostrato alcuni effetti emodinamici favorevoli, quali riduzione della pressione telediastolica ventricolare sinistra e della pressione d'incuneamento capillare polmonare, aumento della gittata sistolica e miglioramento della perfusione coronarica. Nel trial Intra-aortic Balloon Support for Myocardial Infarction with Cardiogenic Shock (SHOCK II), l'utilizzo della contropulsazione aortica non ha dimostrato, tuttavia, differenze significative nell'esito primario di mortalità a 30 giorni.

I sistemi di assistenza ventricolare TandemHeart e Impella hanno dimostrato effetti emodinamici superiori rispetto alla contropulsazione. Pazienti trattati con questi dispositivi hanno mostrato un più elevato indice cardiaco, una più elevata pressione arteriosa media, e più bassi valori di pressione d'incuneamento capillare polmonare rispetto a quelli trattati con contropulsazione, sebbene la mortalità a 30 giorni non abbia dimostrato differenze statisticamente significative.

I dispositivi di assistenza ventricolare sinistra possono essere utilizzati in pazienti già in lista per trapianto cardiaco come supporto "ponte" al trapianto (*bridge to transplant*) o come terapia definitiva (*destination therapy*) in pazienti per i quali l'ipotesi del trapianto sia già stata esclusa, al fine di ridurre le ospedalizzazioni per scompenso e la mortalità. **(18-21)**

Gestione periodo pre-dimissione

In primo luogo è fondamentale valutare che il paziente non sia congesto visto che oltre la metà dei pazienti presenta segni di congestione in dimissione e questa correla con la prognosi secondo quanto emerge da un'analisi post-hoc dell'EVEREST trial.

La congestione può essere valutata mediante variazioni del peso corporeo come nell'ASCEND HF trial **(22)**, mediante utilizzo di biomarkers quali NT proBNP come nello studio DOSE AHF, o Gal3, biomarker associato ad attivazione di fibroblasti con fibrosi e rimodellamento, a peggioramento della funzionalità renale che, se non transitorio, è associato a prognosi peggiore. La congestione può essere valutata anche con metodiche strumentali, BIVA, ecocardiografia (polmonare e mediante valutazione pattern di riempimento transmitralico).

In secondo luogo bisogna garantire che vengano introdotte o riprese le terapia dello SC secondo le linee guida, considerando che è possibile iniziare già durante ricovero terapia con Sacubitril/Valsartan (TRANSITION, PIONEER) (23,24).

In terzo luogo bisogna programmare un follow up strutturato di presa in carico, integrato con le risorse territoriali (MMG, cardiologi territoriali, geriatri ed altre figure specialistiche).

BIBLIOGRAFIA

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2016;18:891-975.
2. Harjola VP, Mullens W, Banaszewski M, et al. Organ dysfunction, injury and failure in acute heart failure: from pathophysiology to diagnosis and management. A review on behalf of the Acute Heart Failure Committee of the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail* 2017;9:821-36
3. Chioncel O, Mebazaa A, Harjola VP, et al.; ESC Heart Failure Long-Term Registry Investigators. Clinical phenotypes and outcome of patients hospitalized for acute heart failure: the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail* 2017;9:1242-54.
4. Weintraub NL, Collins SP, Pang PS, et al.; American Heart Association Council on Clinical Cardiology and Council on Cardiopulmonary, Critical Care, Perioperative and Resuscitation. Acute heart failure syndromes: emergency department presentation, treatment, and disposition: current approaches and future aims: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2010;122:1975-96.
6. http://95.110.213.190/PNEedizione16_p/risultati/default_struasl.pgp.Piano Nazionale Esiti Accesso 31/7/2017

6. Tavazzi L, Senni M, Metra M, et al.; IN-HF (Italian Network on Heart Failure) Outcome Investigators. Multicenter prospective observational study on acute and chronic heart failure. The one-year follow-up results of IN-HF Outcome Registry. *Circ Heart Fail* 2013;6:473-81.
7. Zannad F, Mebazaa A, Juilliere Y, et al.; EFICA Investigators. Clinical profile, contemporary management and one-year mortality in patients with severe acute heart failure syndromes: the EFICA study. *Eur J Heart Fail* 2006;8:697-705.
8. Mortara et al. Documento di consenso ANMCO/FADOI/SIAARTI/SIC/SIMG/SIMI/SIMEU: Il percorso clinico-diagnostico e terapeutico del paziente con scompenso cardiaco acuto dal domicilio alla dimissione dal Pronto Soccorso/ Dipartimento di Emergenza-accettazione *Giornale Italiano di Cardiologia* 2020, 12:37:57
9. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:776-803.
10. Young P, M, Beasley R, et al.; SPLIT Investigators. Effect of a buffered crystalloid solution vs saline on acute kidney injury among patients in the intensive care unit: the SPLIT randomized clinical trial. *JAMA* 2015;314:1701-10.
11. Cox ZL, Lenihan DJ. Loop diuretic resistance in heart failure: resistance etiology-based strategies to restoring diuretic efficacy. *J Card Fail* 2014;20:611-22.
12. Watson K, Gottlieb SS. Walking the line of euvolemia. *J Card Fail* 2014;20:623-4.
13. Macas A, Zinkeviciute-Zarskiene G. Acute heart failure: vasoactive agents - does it matter? *Acta Medica Lituanica* 2012;19:215-9.
14. Overgaard CB, Dzavik V. Inotropes and vasopressors: review of physiology and clinical use in cardiovascular disease. *Circulation* 2008;118:1047-56. Questa rassegna riassume le caratteristiche farmacodinamiche dei principali inotropi e vasopressori con il relativo uso clinico.

15. Nieminen MS, Buerke M, Cohen- Solal A, et al. The role of levosimendan in acute heart failure complicating acute coronary syndrome: a review and expert consensus opinion. *Int J Cardiol* 2016;218:150-7.
16. Levy PD, Laribi S, Mebazaa A. Vasodilators in acute heart failure: review of the latest studies. *Curr Emerg Hosp Med Rep* 2014;2:126-32.
17. Hottinger DG, Beebe DS, Kozhimannil T, Prielipp RC, Belani KG. Sodium nitroprusside in 2014: a clinical concepts review. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2014;30:462-71.
18. Werdan K, Gielen S, Ebel H, Hochman JS. Mechanical circulatory support in cardiogenic shock. *Eur Heart J* 2014;35:156-67.
19. Unverzagt S, Machemer MT, Solms A, et al. Intra-aortic balloon pump counterpulsation (IABP) for myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(7):CD007398.
20. Cheng JM, den Uil CA, Hoeks SE, et al. Percutaneous left ventricular assist devices vs. intra-aortic balloon pump counterpulsation for treatment of cardiogenic shock: a meta-analysis of controlled trials. *Eur Heart J* 2009;30:2102-8
21. Ammirati E, Oliva F, Cannata A, et al. Current indications for heart transplantation and left ventricular assist device: a practical point of view. *Eur J Intern Med* 2014;25:422-9.
22. Ambrosy et al, Clinical course and predictive value of congestion during hospitalization in patients admitted for worsening signs and symptoms of heart failure with reduced ejection fraction: findings from the EVEREST trial *Eur Heart J* 2013, 34:835-843 ,
23. Filippatos et al *Eur Heart J* 2014; 35:416-418 26. Clinical Outcomes in Patients With Acute Decompensated Heart Failure Randomly Assigned to Sacubitril/Valsartan or Enalapril in the PIONEER-HF Trial. Morrow DA, Velazquez EJ, DeVore AD, Desai AS, Duffy CI, Ambrosy AP, Gurm Y, McCague K, Rocha R, Braunwald E. *Circulation*. 2019 May 7;139(19):2285-2288

24. Initiation of sacubitril/valsartan shortly after hospitalisation for acutely decompensated heart failure in patients with newly diagnosed (de novo) heart failure: a subgroup analysis of the TRANSITION study.Senni M, Wachter R, Witte KK, Straburzynska-Migaj E, Belohlavek J, Fonseca C, Mueller C, Lonn E, Chakrabarti A, Bao W, Noe A, Schwende H, Butylin D, Pascual-Figal D; TRANSITION Investigators.Eur J Heart Fail. 2020 Feb;22(2):303-312

SCOMPENSO CARDIACO : LA GESTIONE DELLA CRONICITÀ
Il “ percorso ospedale – territorio “ Santo Spirito
e Poliambulatori della ASL Roma 1 , distretti 1,2,3

Angela Beatrice Scardovi

UOC Cardiologia Ospedale Santo Spirito, Roma

*Responsabile Ambulatorio Scompenso Cardiaco - Embolia Polmonare e
coordinamento percorso con il territorio.*

Lo scompenso cardiaco (SC) è una malattia cronica e progressiva, stadio terminale di varie patologie cardiovascolari. Rappresenta uno dei maggiori problemi di salute pubblica per frequenza, morbilità, mortalità e impatto sui Servizi Sanitari. La prevalenza (0,3-2% della popolazione adulta, in Italia circa 600.000 pazienti già diagnosticati, con un incremento del 2% circa per ogni decade di età fino a raggiungere il 10% nei pazienti sopra 70 anni), l'incidenza (0,1-0,2%, 87.000 nuovi casi/anno) e la mortalità (seconda causa di morte in Italia) sono alte. La prevalenza aumenta drasticamente con l'età con un valore medio del 6,7% nella popolazione tra 65 e 84 anni e sarà sempre più rilevante in relazione all'aumento dell'attesa di vita. L'incidenza è complessivamente 10 per 1000 sopra i 65 anni e raggiunge 40 per 1000 dopo gli 85 anni, ma varia in base al sesso e alla razza.

Globalmente il tasso di sopravvivenza è inferiore a quello dell'infarto del miocardio e di molte neoplasie maligne.

Nei pazienti con SC di nuova insorgenza la mortalità è del 19-33 % a un anno dalla diagnosi; il 27,7% dei pazienti con episodio recidivante muore durante il ricovero e il 20-30% entro un anno.

Nei paesi altamente sviluppati quali l'Italia, i costi legati alle ospedalizzazioni per SC incidono per oltre tre quarti della spesa legata alla sindrome e rappresentano una delle principali voci, pari a circa 1,5%, della spesa sanitaria complessiva. Oltre i 65 anni lo SC rappresenta la prima causa di ricovero in ospedale. In Italia nel 2014 dai dati del Ministero della Salute il DRG 127, insufficienza cardiaca e shock, è numericamente al secondo posto, dopo il parto non complicato, con 190.101 dimissioni, 2,9% del totale, 4% di tutte le giornate di ricovero e una degenza media di 9,1 giorni. Solamente un terzo di queste ospedalizzazioni avviene in un reparto di Cardiologia.

La forma “preclinica” o stadio B spesso precede per lungo tempo lo SC conclamato. Nella regione Lazio, lo studio PREDICTOR (Valutazione della PREvalenza di DISfunzione Cardiaca asintomatica e di scompenso

cardiaco), condotto su 2001 persone ultrasessantacinquenni selezionate random dalle liste anagrafiche della regione, indica come la disfunzione diastolica sia largamente prevalente in tale popolazione riguardando oltre il 35% degli ultrasessantacinquenni. E' dimostrato inoltre, fatto non secondario, che la presenza di disfunzione ventricolare sinistra asintomatica (DVA), o stadio B, anche solo diastolica lieve è prognosticamente sfavorevole, mentre l'individuazione ed il trattamento precoce delle forme precliniche può migliorare la prognosi.

Le frequenti instabilizzazioni e ospedalizzazioni che caratterizzano l'andamento della malattia danneggiano la qualità della vita del paziente e dei suoi familiari, peggiorano la prognosi e comportano costi notevoli, assorbendo il 2% della spesa sanitaria europea.

Nella regione Lazio il tasso di riammissioni ospedaliere dopo 30 giorni dalla dimissione è pari a 11,9% e la mortalità a 30 giorni dal ricovero è del 10%.

Uno dei principali motivi di instabilizzazione è la mancata o parziale aderenza alla terapia prescritta e alle norme igienico-dietetiche consigliate. Solo l'80% dei pazienti dimessi segue la terapia nei 30 giorni successivi e solo il 60% la segue nell'anno successivo. Nel 57% dei casi la mancata aderenza è dovuta a informazione scarsa da parte del personale sanitario e nel 22% dei casi deriva da messaggi addirittura contrastanti e confondenti ricevuti al momento della dimissione. L'aderenza alla terapia aumenta inequivocabilmente con il riferimento dei pazienti ai programmi di riabilitazione cardiologica (classe I A delle LLGG) e migliora la prognosi.

Dati epidemiologici sullo SC nella ASL Roma 1

La ASL Roma 1 è nata dalla fusione delle ASL RMA e RME.

Le persone residenti nella ASL Roma 1 sono 1.040.914 (fonte ISTAT ed anagrafe comune di Roma anno 2016) di cui iscritti all'anagrafe assistiti 893.993. Tra i residenti il 22,6% (circa 235.589) sono in età > 65 anni. I dati relativi alla prevalenza di SC nel Lazio sono desumibili da stime provenienti da studi di popolazione. Il già citato studio PREDICTOR ha arruolato un campione random di persone di età 65-84 anni ed ha raccolto dati clinici ed elettrocardiografici. Nel totale delle 2001 persone arruolate la stima di SC è pari a 6,7%, di cui la maggior parte con funzione sistolica preservata, mentre la stima di DVA è risultata pari a 35,5%. Trasferendo queste misure epidemiologiche alla popolazione di età 65-84 anni residente nella ASL Roma 1 (n=204.249), si stima che vi siano 13.684 persone con SC e 72.508 con DVA.

Dai dati pubblicati sul sito del Programma Regionale di Valutazione degli Esiti (P.Re.Val.E.) edizione 2017, il numero di persone residenti nella ASL Roma 1 ricoverate con diagnosi principale di SC nel 2016 sono 523 (246 residenti ex ASL Roma A e 277 residenti ex ASL Roma E). Il tasso

standardizzato di ospedalizzazione è pari a 1,58‰ residenti per la ex ASL Roma A, significativamente inferiore al valore medio regionale (valore medio 2,1‰) e 1,87‰ residenti per la ex ASL Roma E. La quota di residenti che si ricovera per SC nel territorio della stessa ASL di residenza è pari a 27% per la ASL Roma A e 77% per la ASL Roma E. Il tasso di mortalità standardizzato, a 30 giorni dall'accesso in ospedale, dei pazienti ricoverati per SC è pari a 9,8% per i residenti ASL Roma A e 9,5% per i residenti ASL Roma E, entrambi valori significativamente inferiori al valore medio regionale (valore medio 12,1%). Il tasso di ospedalizzazione per tutte le cause nei successivi 30 giorni dal ricovero è pari a 11,8% per i residenti ex ASL Roma A e 13,4% per i residenti ex ASL Roma E, entrambi valori in linea con il valore medio regionale (13%). Sulla base di uno studio relativo ad una popolazione di pazienti ricoverati per SC nel Lazio negli anni 2010-14 (n=20873) di età ≥ 65 anni, la proporzione di persone in età 65-74 anni è pari a circa il 35%, 75-84 anni pari a circa 42%, 85+ anni pari a circa 23%. Di essi i maschi sono 53%, i residenti nel comune di Roma il 48%; circa il 60% risulta con licenza elementare/nessun titolo di studio.

IL PERCORSO DELLA ASL ROMA 1

Premessa

All'interno del percorso deve essere riconoscibile il referente che sappia rispondere alle problematiche del paziente con SC nelle varie fasi di una malattia caratterizzata da alternanza di periodi di apparente stabilità (nelle quali può sempre e comunque intervenire l'evento "morte improvvisa") con periodi d'instabilizzazione legati a fenomeni intercorrenti (infezioni, disidratazione, ecc.), spesso prevenibili, o al naturale evolvere della cardiopatia.

In questo scenario l'inserimento del paziente con SC in un percorso ben definito di continuità assistenziale socio-sanitaria circolare e virtuoso tra ospedale e territorio (Cardiologo/Internista ospedaliero e territoriale-centri di riabilitazione ambulatoriale-MMG-infermiere dedicato), assume un'importanza fondamentale per il miglioramento della prognosi e della qualità della vita, nonché per la riduzione dei ricoveri e della spesa sanitaria (i principali determinanti dell'assorbimento di risorse per la gestione dello SC sono i costi dell'assistenza ospedaliera).

La corretta gestione dei pazienti affetti da patologie che evolvono verso lo SC (ipertensione, cardiopatia ischemica, diabete) e dei pazienti con SC già noto, spesso associato ad altre patologie croniche e/o condizione di fragilità, richiede un modello organizzativo integrato e condiviso intraospedaliero e tra ospedale e territorio (MMG e servizi territoriali), correlato allo stadio (pre-clinico o clinico dello SC) che garantisca la più appropriata continuità

terapeutica ed assistenziale, spostando risorse dall'ospedale al territorio. E' necessario deospedalizzare ed evitare il ricorso all'ospedale in maniera impropria per i pazienti con SC, privilegiando percorsi che coinvolgano i MMG/Specialisti del territorio nella gestione dei soggetti meno complessi e stabilizzati, organizzando un'adeguata assistenza domiciliare per le situazioni terminali di malattia e per le cure palliative, lasciando ai Centri Ospedalieri la gestione dei soli pazienti critici.

L'attuale percorso dello SC è stato elaborato nell'ambito della riorganizzazione dei percorsi ospedale-territorio della ASL Roma 1, con un approccio finalizzato a fornire ai pazienti residenti affetti da SC un'assistenza qualificata durante l'intero decorso della malattia, creando sinergie operative tra le diverse risorse e competenze già esistenti.

Il modello favorisce il superamento della frammentarietà dell'erogazione di singole prestazioni ricostituendo l'unitarietà delle cure, anche per evitare duplicazioni e sprechi.

Il documento è nato dalla consultazione, aggiornamento e fusione di documenti esistenti:

Il modello di articolazione del percorso di rete e l'implementazione dovrà tenere in considerazione l'iter a livello regionale. Operativamente si procederà sulla base di quanto precedentemente attivato, con i necessari riorientamenti in base al nuovo percorso regionale di prossima pubblicazione.

Obiettivi

Gli obiettivi del percorso SC della ASL Roma 1 sono:

- Individuazione precoce dei soggetti a rischio di SC, mettendo in atto gli interventi idonei a ritardare la comparsa della disfunzione ventricolare sinistra [stadio A delle Linee Guida (LLGG)].
- Individuazione, diagnosi e terapia dei soggetti portatori di alterazioni strutturali e/o funzionali del ventricolo sinistro asintomatiche al fine di ritardare la progressione verso lo SC conclamato (stadio B delle LLGG).
- Individuazione, diagnosi e terapia dei pazienti affetti da SC sintomatico al fine di migliorare la qualità di vita, migliorare la soddisfazione per l'assistenza, promuovere l'autonomia decisionale e l'autocura e migliorare l'aderenza all'uso dei farmaci ed alle misure relative allo stile di vita (stadio C delle LLGG).
- Garantire ai pazienti con evento scompenso cardiaco clinico (stadio C) l'accesso appropriato alla riabilitazione cardiologica degenziale e/o ambulatoriale (Classe IA della LLGG) fondamentale, almeno per una parte dei pazienti, per migliorare l'aderenza alla terapia e la prognosi a medio-lungo termine.

- Garantire assistenza e terapia ai pazienti più gravi, refrattari alla terapia orale, attraverso ricovero in DH, in Cardiologia/UTIC, Centro di Cardiocirurgia dotato di Emodinamica esperta in Cardiologia interventistica (Cardiologia “Strutturale”) per usufruire di opzioni terapeutiche invasive (chirurgia valvolare, sistemi di assistenza ventricolare meccanica, trapianto cardiaco, ecc.) (stadio D delle LLGG).
- Garantire ai pazienti affetti da SC residenti nella ASL ROMA 1, un percorso assistenziale integrato in grado di assicurare la presa in carico e la continuità delle cure nelle diverse fasi della malattia, attraverso il superamento di barriere organizzative, professionali ed operative.
- Migliorare l’offerta dei servizi assistenziali territoriali ai pazienti con SC residenti nella ASL ROMA 1, favorendo lo sviluppo di un sistema di cure integrato tra MMG e specialisti cardiologi, finalizzato a percorsi facilitati per la diagnosi, la stadiazione, il monitoraggio dei fattori di rischio ed il trattamento farmacologico.
- Ridurre il numero dei ricoveri e le giornate di degenza ospedaliera, migliorare l’appropriatezza degli interventi (intesa non solo come migliore efficacia ed efficienza clinica, ma anche come maggiore aderenza ai bisogni del paziente).
- Migliorare l’offerta dei servizi assistenziali territoriali ai pazienti con SC residenti nella ASL ROMA 1 dopo la dimissione ospedaliera, con lo scopo di far crescere un sistema di cure integrato tra ospedale e territorio, favorire percorsi facilitati per la cura del paziente complesso, evitare ricoveri ripetuti e ravvicinati, prevenire le instabilizzazioni, facilitare il percorsobidirezionale dei pazienti affetti da SC a seconda della fase della malattia
- Attuare interventi di formazione e sensibilizzazione degli operatori sanitari, mirati alla condivisione dei percorsi, al fine dell’integrazione funzionale.
- Monitoraggio degli indicatori di processo e di esito del progetto attraverso l’analisi dei dati epidemiologici contenuti nella documentazione e nel data base aziendale condiviso.
- Sviluppo degli ambulatori a gestione infermieristica ospedalieri e territoriali, strumenti preziosi per garantire continuità assistenziale e aderenza alla terapia.

Equipe assistenziale

Le figure coinvolte nel processo assistenziale sono:

- Medico di Medicina Generale (MMG)
- Specialista Cardiologo del Territorio (CT)
- Specialista Cardiologo Ospedaliero (CO)
- Personale infermieristico dedicato (IP)

- Il paziente ed il “caregiver”
- Cardiologo esperto di terapia riabilitativa
- Internista Ospedaliero

COMPITI DELLE VARIE FIGURE PROFESSIONALI E INGRESSO DEL PAZIENTE NEL PERCORSO

MMG

Il MMG è il primo attore per la identificazione dei pazienti a rischio, per l’attivazione dello screening, l’impostazione dell’intervento terapeutico e il suo monitoraggio nel tempo. Agisce in modo integrato con gli altri attori della rete, con intensità variabile a seconda delle necessità assistenziali della persona. Il MMG:

- Ha un approccio proattivo nei confronti dei propri assistiti a rischio (STADIO A-pazienti con fattori di rischio per SC, senza alterazioni strutturali), e costituisce il loro referente principale, identificando e trattando i fattori di rischio, con l’obiettivo di evitare o ritardare l’evoluzione in STADIO B (sviluppo di alterazioni strutturali del cuore) o STADIO C (manifestazioni cliniche di SC).
- Richiede dosaggio di BNP o NT-proBNP ed elettrocardiogramma, ove ci sia il sospetto che il paziente sia in STADIO B. In base al risultato degli esami deciderà l’eventuale invio al CT.
- Mette in atto i provvedimenti necessari per prevenire le instabilizzazioni e rallentare la progressione della malattia nei pazienti in STADIO C.
- Verifica l’aderenza alla terapia e pratica la vaccinazione antiinfluenzale nei soggetti a rischio.

Sono da considerare soggetti a rischio di DVA/SC:

- Pazienti di età ≥ 55 anni con due o più dei seguenti fattori di rischio
- Pazienti di età ≥ 70 anni con uno o più dei seguenti fattori di rischio
 - Ipertensione arteriosa con danno d’organo (microalbuminuria, ipertrofia ventricolare sinistra, ispessimento intimale medio o placche carotidiche, retinopatia)
 - Diabete mellito senza danno d’organo
 - Insufficienza renale cronica (GFR < 60 ml/min.)
 - Cardiopatia ischemica cronica
 - Fibrillazione atriale permanente o anamnestica
 - Esposizione a cardi tossici (chemioterapia, radioterapia toracica)
 - Arteriopatia periferica
 - Abuso alcolico cronico
 - Malattia valvolare moderata
 - Familiarità per cardiomiopatia

- Il MMG, al fine di evitare l'evoluzione verso lo STADIO B:
- Prescrive esami ematici di routine
 - Prescrive ECG ogni 12 mesi: se l'ECG è alterato prescrive il dosaggio dei Peptidi Natriuretici (BNP o NT- proBNP)
 - Valuta la terapia farmacologica in atto e l'aderenza alla stessa
 - Imposta il follow-up. La cadenza del follow-up verrà decisa dal MMG in base alla situazione clinica, ma sarà almeno annuale.
 - Richiede la consulenza specialistica in caso di instabilità del quadro clinico o dubbio diagnostico
 - Verifica il controllo dei fattori di rischio (fumo, consumo di alcolici, stile di vita, sedentarietà) e li tratta con l'intensità adeguata a raggiungere i *target* della pressione arteriosa, dell'assetto lipidico, dell'emoglobina glicata, dell'indice di massa corporea indicati dalla LLGG internazionali.
- Prima dell'attivazione del percorso nei pazienti a rischio e asintomatici, la consulenza specialistica (da parte del CT) è raccomandabile.

Dosaggio dei Peptidi Natriuretici (PN)

L'utilità principale dei PN consiste nell'escludere la presenza di SC (elevato valore predittivo negativo di un valore normale di BNP/NT-pro BNP). Livelli normali di PN rendono molto improbabile la diagnosi di SC, mentre livelli elevati devono essere interpretati nel contesto clinico e supportati da segni e sintomi.

In pazienti con sintomi di SC all'esordio della patologia e quindi senza terapia ottimizzata i seguenti valori soglia escludono con ragionevole certezza la diagnosi e consentono di non eseguire l'esame ecocardiografico:

- BNP < 35 pg/ml
- NT-pro BNP < 125 pg/ml

Valori superiori non sono diagnostici, ma richiedono di essere confermati mediante un esame ecocardiografico.

Durante il FU dei pazienti con SC cronico i PN rappresentano uno degli elementi principali per stratificare la prognosi. La metodica utilizzata deve essere sempre la stessa per poter operare un affidabile confronto intrapaziente.

Individuazione dei pazienti in transizione dallo stadio A al B

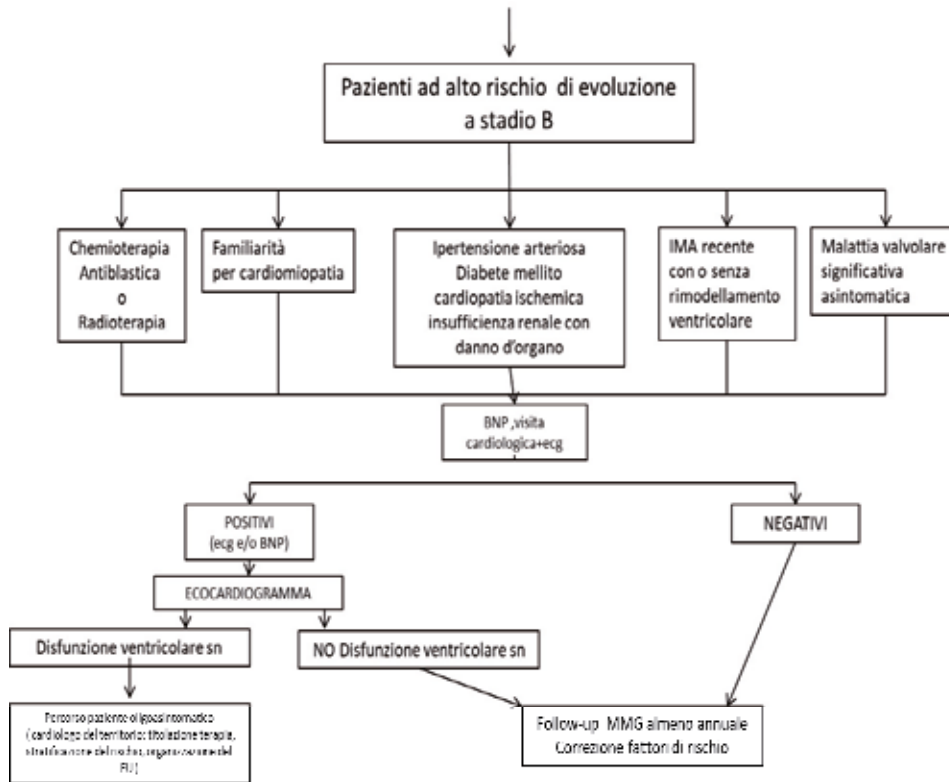


Figura 1 - Condizioni in cui si rende necessaria consulenza specialistica

Individuazione pazienti stadio B o fase preclinica dello scompenso

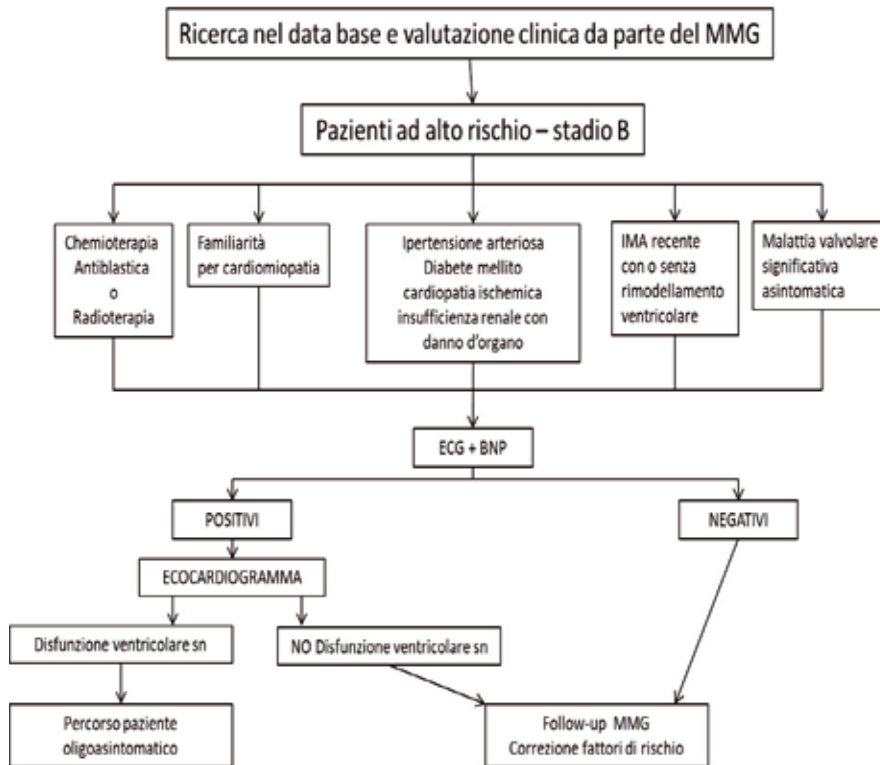


Figura 2 - Il MMG identifica i pazienti con possibile disfunzione ventricolare sinistra asintomatica

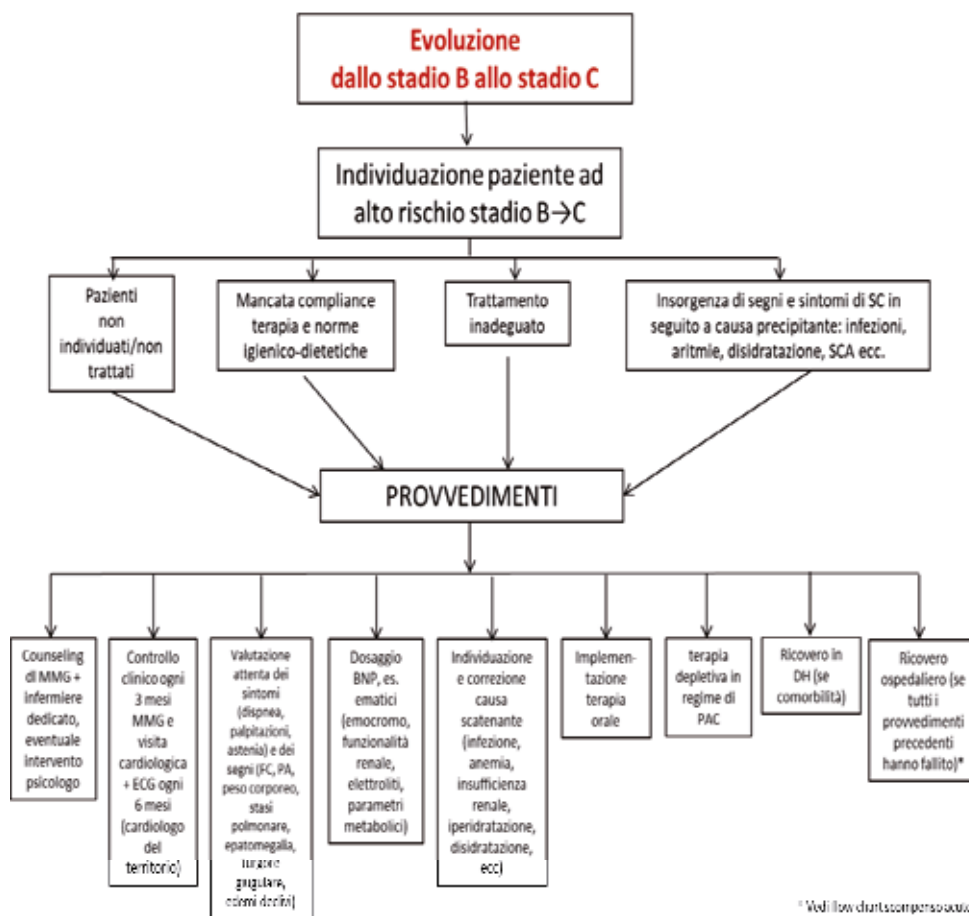
Il MMG identifica i pazienti con possibile DVA (STADIO B-cardiopatía strutturale asintomatica, figg.1 e 2):

- Invia il paziente al CT per conferma diagnostica e per titolazione terapia ACE-I/ARBs, beta- bloccanti
- Invia il paziente all' Ambulatorio infermieristico territoriale per:
 - Educazione strutturata alla gestione della malattia
 - Interventi sullo stile di vita
 - Consegna del materiale educativo
 - Monitoraggio per lo screening delle complicanze

- Previene le cause di instabilizzazione (scarsa aderenza ad uno stile di vita corretto, scarsa compliance alla terapia, inadeguato introito di liquidi e sale, pressione arteriosa non controllata, frequenza ventricolare troppo elevata in caso di fibrillazione atriale cronica, eccessiva attività fisica, stress psichico, influenza e malattie respiratorie da raffreddamento, ecc.) attraverso valutazione periodica di:
 - Sintomi: (dispnea, palpitazioni, astenia)
 - Rilievi obiettivi: frequenza cardiaca, pressione arteriosa, peso corporeo, edemi periferici, turgore giugulare
 - Esami di laboratorio: emocromo, funzionalità renale ed epatica, stato coagulativo ed elettroliti almeno ogni 12 mesi
 - ECG e PN se si rilevano cambiamenti nello stato clinico
- Verifica la stabilità clinica, riconosce precocemente la instabilizzazione in pazienti già noti e riconosce i fattori precipitanti. Invia il paziente al CT o al CO a seconda della gravità dell'instabilizzazione (possibilità di prevenire il ricovero attraverso somministrazione di terapie in DH o in day-service, oppure ottimizzazione della terapia orale).

Il MMG identifica i pazienti con scompenso sintomatico (evoluzione da stadio B a STADIO C NYHA II o III) (Fig.3)

- Invia al CT il paziente con nuova diagnosi di SC per accertamento eziologico dello scompenso e ottimizzazione terapeutica
- Invia al CT o al CO il paziente cronico in fase d'instabilizzazione
- Invia direttamente in PS solo in caso di SC acuto e necessità di ricovero urgente (si vedano più avanti i criteri)
- Quando il paziente sarà stabile da sei mesi/un anno potrà essere co-gestito dal MMG e dal CT del presidio più vicino al suo domicilio
- Invia all'ambulatorio infermieristico territoriale o ospedaliero (a seconda della fase della malattia) per proseguire la terapia educativa, la verifica la compliance alla terapia e alle norme igienico-dietetiche prescritte, il controllo degli esami ematici, il peso corporeo, ecc. L'ambulatorio infermieristico mantiene uno stretto contatto con il MMG, con il CT e con il CO
- Segue le varie fasi del follow-up del suo assistito: inizialmente a 3 mesi e poi ogni 6-9 mesi se in fasi di stabilità



* Vedi flow chart scompenso acuto

Figura 3 - Il MMG identifica e gestisce con il CT e il CO i pazienti con scompenso sintomatico (evoluzione da stadio B a STADIO C NYHA II o III)

Gli esami strumentali verranno ripetuti secondo quanto indicato in allegato 1.

LO SPECIALISTA CT

Lo specialista cardiologo del territorio esegue visite periodiche di controllo e valutazioni strumentali non invasive all'interno dell'ambulatorio cardiologico del territorio, in particolare:

1. Svolge attività di consulenza clinica e strumentale del paziente con SC su richiesta del MMG
2. Definisce la diagnosi, se possibile l'eziologia e suggerisce il programma di indagini strumentali

3. Esegue la valutazione ecocardiografica direttamente negli ambulatori dotati di ecocardiografo o rapidamente inviando il paziente al laboratorio di ecocardiografia di zona collegato con percorso preferenziale
4. Imposta la terapia farmacologica che condivide con il MMG
5. Certifica la malattia cronica ai fini dell'esenzione
6. Fornisce consulenza periodica e i suggerimenti sulle modalità di follow-up al MMG
7. Si relaziona periodicamente e in caso di necessità con gli Specialisti Ospedalieri
8. Pone indicazione alla riabilitazione cardiologica
9. Avvia il paziente alla struttura ospedaliera dedicata e alla valutazione di II livello, informandone il MMG, per approfondimento diagnostico/eziologico dello SC, per opzioni terapeutiche di II livello (coronarografia o TC coronarica, angioplastica coronarica, impianto di pace-maker/AICD, RMN cardiaca, ecc.) e per la definizione del profilo clinico-strumentale o in caso di SC instabile. Il paziente ritorna successivamente alla gestione del MMG e del CT.
10. Controlla periodicamente i pazienti dimessi e affetti da SC severo cronico refrattario (classe funzionale NYHA III-IV), in collaborazione con il MMG e con il CO (Ambulatorio Dedicato Scompenso).

Cardiologia territoriale di II livello

Nella ASL Roma 1 sono presenti alcune strutture territoriali più avanzate rispetto alle altre dal punto di vista della strumentazione e delle competenze polispecialistiche. E' necessaria una cardiologia territoriale di II livello ogni 2-3 distretti (a seconda della popolazione residente nella zona e della distanza dall'ospedale di riferimento).

E' definita come cardiologia territoriale di II livello una struttura territoriale particolare, in quanto dotata di parte delle potenzialità ospedaliere e pertanto in grado di offrire assistenza di grado più avanzato rispetto alla cardiologia territoriale di I livello sia dal punto di vista diagnostico che terapeutico. La strumentazione e l'esperienza del personale che vi opera permettono l'effettuazione di ecocardiogramma di II livello, esami ematici completi, doppler vascolare, test ergometrico, Holter cardiaco e pressorio, test del cammino, consulenze specialistiche di vario tipo, diagnostica radiologica avanzata, Day-service, reparto a gestione infermieristica, possibilità di somministrazione di terapie infusionali. Questa struttura può quindi rappresentare un presidio intermedio tra ospedale e cardiologia territoriale, offrire un livello diagnostico avanzato per i nuovi casi di SC e un primo livello di assistenza per pazienti cronici con instabilizzazione lieve.

Il MMG fa richiesta di visita cardiologica finalizzata alla presa in carico dell'assistito affetto da SC attraverso contatto diretto con la cardiologia

territoriale di II livello (visita o prestazione strumentale o PAC diagnostico/infusionale o piano terapeutico per farmaci per cui è richiesto).

Il paziente viene preso in carico dalla cardiologia territoriale di II livello, seguito sino al completamento del percorso più adatto e infine reinviato al proprio MMG o al CT di I livello, con le indicazioni terapeutiche ed il calendario degli ulteriori eventuali controlli, o al CO di riferimento in caso di necessità di ricovero o di prestazioni ospedaliere. La cardiologia territoriale di II livello svolge anche i compiti della cardiologia territoriale di I livello per i pazienti residenti nella zona adiacente.

Il contatto tra il cardiologo, il MMG e lo specialista territoriale è continuativo, per qualunque necessità.

LO SPECIALISTA CO

Il CO del centro dedicato ospedaliero ha nei confronti dei pazienti con SC i seguenti compiti:

1. Garantire la visita entro due settimane giorni ai pazienti dimessi dopo un episodio d'instabilizzazione (entro 72 ore per i pazienti dimessi precocemente da ED). La prima visita serve soprattutto alla rivalutazione della terapia farmacologica, che può richiedere adattamenti dei dosaggi alle condizioni di vita a domicilio, a ridurre le riammissioni precoci e a programmare il follow-up personalizzato secondo il profilo clinico.
2. Effettuare diagnosi eziologica e valutazione clinico-strumentale.
3. Impostare e titolare la terapia indicata dalle LLGG ottimizzandola anche attraverso indagini e terapie di tipo invasivo effettuate in regime di ricovero/DH (TC coronarica, RMN cardiaca, coronarografia con eventuale angioplastica coronarica, impianto PMK, terapia di resincronizzazione cardiaca, impianto di defibrillatore in prevenzione primaria o secondaria, procedure di ablazione, ecc.).
4. Monitorare efficacia, tollerabilità ed effetti indesiderati della terapia, in particolare durante la fase ottimizzazione e/o nel corso di titolazione di terapie di recente inserimento (ivabradina, sacubitril/valsartan, ecc.).
5. Stratificare la prognosi anche attraverso metodiche strumentali e di laboratorio effettuabili in day-service (PAC gestionale). (*si veda allegato 1*)
6. Prevenire le instabilizzazioni intensificando il follow-up, somministrando terapie infusive in regime di PAC, ricoverando in DH i pazienti più fragili che necessitano oltre alla terapia infusiva anche consulenze specialistiche, programmare ricoveri brevi (24 ore) per infusione d'inotropi (Levosimendan). (*si veda allegato 2*)
7. Prescrivere la riabilitazione cardiologica.
8. Effettuare educazione sanitaria del paziente e dei suoi familiari con il supporto dell'ambulatorio infermieristico.

9. Compilare una relazione clinica ad ogni controllo indirizzata al MMG e/o al CT, quando il paziente viene affidato alla gestione territoriale, completa di contatto diretto (tel, mail).
10. Indicare, quando necessari, interventi cardiocirurgici conservativi/Impianto di Device per l'assistenza ventricolare meccanica (in collegamento con la Cardiocirurgia dell'ospedale S. Camillo).
11. Inviare presso il Centro Trapianti dell'ospedale S. Camillo per valutazione idoneità ad intervento cardiocirurgico sostitutivo d'organo.
12. Seguire con follow-up personalizzato i pazienti più fragili e avanzati (STADIO D) che non sono candidabili a impianto di VAD o a TC.
13. Indirizzare i soggetti stabili verso la gestione territoriale presso il presidio più vicino all'abitazione del paziente. Sulla relazione clinica verrà indicato tempo e luogo del controllo successivo. La richiesta, previa firma da parte del paziente della liberatoria per il trattamento dei dati personali, verrà inoltrata tramite apposito modulo via FAX al presidio territoriale. (*si veda allegato 3*)
14. Accogliere nuovamente pazienti già inviati alla cardiologia territoriale, su richiesta del CT/MMG, in caso di deterioramento clinico-strumentale delle condizioni di compenso e/o di necessità d'inserimento in terapia di farmaci prescrittibili tramite piano terapeutico solo in ambito ospedaliero. (*si veda allegato 3*)
15. Registrare la movimentazione dei pazienti (da e verso la cardiologia territoriale) e la loro provenienza (Cardiologia, altri reparti, CT, MMG).

INFERMIERE CARE MANAGER (CM)

Partecipa alla presa in carico del paziente cronico, con competenze in merito alle tecniche per istruirlo (coaching) e per supportarlo dal punto di vista motivazionale. Rappresenta l'anello di continuità nel percorso del paziente con SC tra ospedale e territorio. Eroga interventi assistenziali integrati con il MMG e con gli altri professionisti della rete. Utilizza strumenti e tecniche di comunicazione efficace finalizzate alla formazione e alla presa di coscienza del paziente e della famiglia riguardo alle caratteristiche e alla gestione della malattia (empowerment).

Ha la funzione di favorire l'autonomia del paziente, attraverso un percorso di terapia educativa mirato a:

- informare sulla patologia;
- addestrare al corretto utilizzo di farmaci;
- condividere il percorso di cura individuale;
- gestire attivamente la cura individuale (stili di vita, visite e follow-up);
- spiegare quali sono i parametri da controllare sempre (peso, edemi declivi, ...);
- spiegare quando contattare il medico;

- spiegare quando contattare il numero di emergenza;

Il processo assistenziale attuato dal care manager prevede le seguenti fasi:

- Contattare i pazienti che a giudizio del MMG/Specialista hanno necessità di avere un intervento educativo.
- Pianificare gli incontri con l'assistito (l'assistito viene preso in carico da un solo care manager che seguirà lo stesso nell'intero percorso). Mediamente sono previsti 2 incontri individuali con un'unica impegnativa (ripetibili) ed un numero d' incontri di gruppo da concordare, a seconda del bisogno segnalato dal Medico o individuato dal care manager.
- Comunicare con il medico (tramite e-mail, telefono, fax) anche attraverso l'utilizzo condiviso di strumenti (scheda infermieristica, ecc.).
- Effettuare periodicamente follow-up telefonico.

L'infermiere dedicato, attraverso lo strumento dell'ambulatorio infermieristico, ospedaliero o territoriale, supporta il medico nella gestione del paziente con SC ed effettua dei controlli paralleli ma anche intermedi durante il percorso del follow-up che contribuiscono al mantenimento delle condizioni di stabilità clinica e alla prevenzione delle ospedalizzazioni. Durante la titolazione di nuovi farmaci (ad es. ARNI, NOACs, Ivabradina, chelanti del potassio) controlla gli esami ematici seriati, i parametri vitali, le reazioni individuali al farmaco, riferendo al medico responsabile. La sua professionalità è preziosa nel migliorare l'aderenza a terapie che presentano effetti collaterali che potrebbero indurre il paziente a sospenderne o ridurre l'assunzione, rendendo possibile il raggiungimento, in un'alta percentuale di casi, dell'obiettivo rappresentato dall'ottimizzazione della cura. Nell'ambito dell'ambulatorio infermieristico possono essere effettuati anche i test per identificare il paziente "fragile" (SPPB, Mini-Cog, ecc). L'ambulatorio infermieristico territoriale effettua attività analoga a quello ospedaliero.



Fig.4 - Compiti e funzioni dell'ambulatorio infermieristico

PAZIENTE e CAREGIVER

Nel trattamento di tutte le patologie croniche è necessario un patto terapeutico tra medico, infermiere, paziente e caregiver. L'obiettivo di sviluppare nel paziente e nei suoi familiari la capacità di interagire efficacemente con l'infermiere e con il MMG ha grande rilevanza: non sembra infatti attuabile con efficacia una gestione extraospedaliera di un paziente che non sia in grado di riconoscere e comunicare segni e sintomi evolutivi di una qualsiasi patologia cronica. L'equipe sanitaria dovrebbe pertanto ottenere la più attiva collaborazione del paziente, poiché l'adesione non convinta del soggetto porterebbe all'insuccesso dell'intervento programmato.

Al paziente dovrebbero essere chiare la natura della sintomatologia, l'importanza e la finalità di ciascun farmaco e dei provvedimenti non farmacologici (abolizione del fumo, attività fisica quotidiana, esercizio aerobico, dieta e riduzione del peso, vaccinazioni), il rischio di effetti negativi di altri farmaci. Sia il paziente che i familiari o eventuali caregivers dovrebbero essere specificamente formati a riconoscere precocemente il peggioramento sintomatologico, i sintomi di allarme e i sintomi di gravità, e a come comportarsi in questi casi (chiedere il controllo del medico, dell'infermiere, prevedere l'autogestione in casi selezionati del diuretico). Il

paziente deve avere chiara la necessità di controlli periodici (autocontrollo quotidiano del peso, della diuresi, della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca).

Devono essere previsti modelli informativi scritti da utilizzare per il paziente, familiari e caregiver e un promemoria con le varie terapie suddivise per i vari orari della giornata.

All'intervento educativo al paziente potranno concorrere anche associazioni non professionali di volontariato o cittadinanza attiva.

Per le strutture Ospedaliere fornite di Servizio di Monitoraggio Remoto è previsto un follow-up integrato con Ambulatorio dedicato per i pazienti portatori di device elettrico al fine di ottimizzare le risorse. Ulteriori possibilità di monitoraggio possono essere valutati con servizi di telemedicina.

LE VARIE FASI DELL'ASSISTENZA AL PAZIENTE CON SC

Accesso alle cure

Accedono al percorso scompenso:

1. Pazienti dimessi con diagnosi di scompenso (DRG 127) provenienti dal Reparto di Cardiologia, da altri Reparti ospedalieri (Medicina, Reparti di BO e Medicina d'Urgenza), dal Servizio di Nefrologia e dal DH oncologico.
2. Pazienti dimessi da altre strutture ospedaliere con diagnosi di scompenso e indirizzati dal MMG (ASL ROMA 1).
3. Pazienti inviati da altri ambulatori dedicati (disfunzione ventricolare post-ischemica, cardiopatia ipertensiva ad evoluzione verso lo scompenso).
4. Pazienti inviati dal MMG per prima diagnosi di scompenso o instabilizzazione in corso di follow-up (CO o CT a seconda del profilo clinico) (*si veda allegato 3*)
5. Pazienti ad alto rischio inviati dai cardiologi del territorio per inquadramento o rivalutazione clinico-strumentale e ottimizzazione terapeutica.

Tutti i pazienti firmeranno un consenso informato che di fatto rappresenta l'ingresso ufficiale nel percorso.

La flow-chart che segue descrive il percorso dal territorio all'ospedale. L'inserimento nel percorso avverrà solo dopo che il CT, a cui giunge il paziente con sospetto SC, PN positivi ed ecg alterato su indicazione del MMG, abbia confermato la diagnosi di SC.

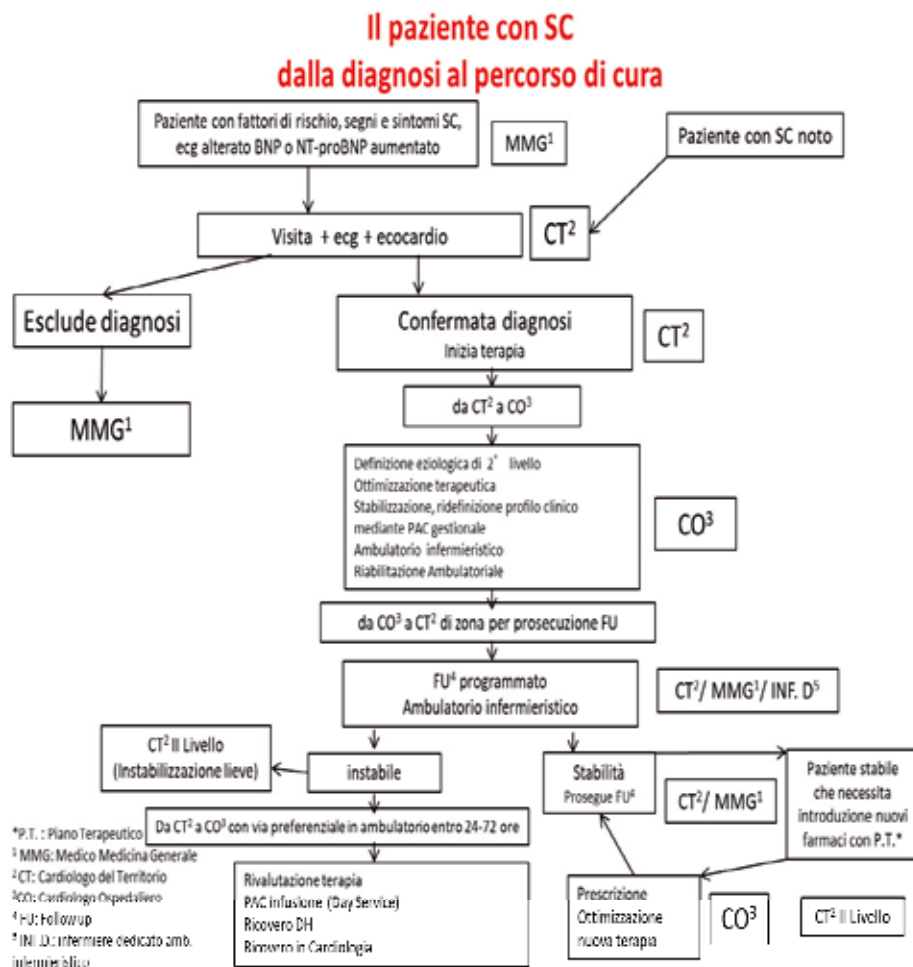


Figura 5 - Il percorso territoriale del paziente con SC “de novo”

I pazienti con diagnosi certa di SC verranno inseriti nel percorso partendo da diversi punti, a seconda delle esigenze cliniche.

Per quanto riguarda i pazienti dimessi dopo un episodio di SC si veda più avanti la flow- chart apposta (Fig. 8)

Percorso del paziente seguito dalla cardiologia territoriale in fase d’instabilizzazione che non necessita ricovero immediato tramite PS:

Il CT richiederà visita urgente (entro 24- 48 ore) presso l’ambulatorio SC ospedaliero (o presso il CT della cardiologia di II livello) per eventuale ricovero in DH o per trattamento con terapia depletiva in day-service, oppure per ricovero in reparto di cardiologia.

Gestione intraospedaliera del paziente acuto

Nella valutazione del paziente con SC acuto è importante l'identificazione rapida e appropriata del fenotipo specifico con conseguente terapia mirata e adeguato reparto di destinazione, tenendo conto che la mortalità annua del paziente con SC cronico, grazie agli avanzamenti terapeutici, è attualmente del 6- 7 % ma quadruplica dopo un ricovero (raggiungendo il 27 % annuo). La prima fondamentale distinzione che deve essere fatta è tra SC acuto "de novo", ovvero prima dimostrazione documentata d'insufficienza cardiaca in paziente senza precedenti, e SC acuto come instabilizzazione di SC cronico, tenendo conto che i casi più frequenti sono rappresentati da questi ultimi e dall' edema polmonare acuto secondario ad emergenza ipertensiva.

Il paziente con SC acuto di nuova insorgenza o con SC cronico instabilizzato, non contrastabile tramite la somministrazione di terapie in regime di day-service o DH, verrà ricoverato in ospedale secondo diverse modalità di gestione, non necessariamente esclusive fra loro. A seconda del profilo clinico del paziente, delle comorbidità e dei meccanismi responsabili dell'instabilizzazione il reparto di destinazione potrà essere quello Cardiologico (UTIC o Degenza Cardiologica), quello internistico (reparto o medicina d'urgenza), Rianimazione. La tempistica potrà variare a seconda delle condizioni del soggetto (ricovero urgente, prioritario, entro 24-72 ore, elettivo).

Le condizioni cliniche del paziente sono quelle che determinano la modalità/ tempistica del ricovero.

Il ricovero immediato è necessario quando sussistano le seguenti condizioni:

- Edema polmonare
- Frequenza cardiaca (FC) > 120/min o < 60 bpm
- Pressione Arteriosa sistolica (PAS) < 75 mmHg
- Ipoperfusione cerebrale e periferica:oligo/anuria, cute fredda, alterazioni mentali, lattati> 2 mmol/L, acidosi metabolica
- Segni di danno d'organo da ipoperfusione
- Saturazione di O₂ < 90 mmHg
- Frequenza respiratoria (RR) > 25
- Utilizzo dei muscoli accessori per la respirazione

Il ricovero è urgente quando sussistano le seguenti condizioni:

- Nuovi segni di congestione e ipoperfusione
- Distensione epatica, ascite, anasarca
- Instabilizzazione emodinamica se concomita malattia non cardiaca
- PAS < 90 mm Hg
- Saturazione di O₂< 90 mmHg
- RR > 25
- Utilizzo dei muscoli accessori per la respirazione

Un ricovero rapidamente programmato è necessario quando sussistano le seguenti condizioni:

- Rapida riduzione della sodiemia (< 130 mEq/L)
- Creatininemia > 2 volte o > 2,5 mg/dl
- Persistente congestione periferica e polmonare a riposo

Criteri di accesso in UTIC

In generale l'accesso all'UTIC è indicato per i pazienti per i quali siano prevedibili e rappresentino un significativo valore aggiunto terapie infusionali aggressive, supporti meccanici al circolo, monitoraggio emodinamico, definizione diagnostica invasiva o potenziali percorsi interventistici o chirurgici.

- SHOCK CARDIOGENO: pazienti candidati a terapia aggressiva con inotropi, supporti meccanici e/o rivascolarizzazione
- SCOMPENSO CARDIACO ACUTO-EDEMA POLMONARE ACUTO: pazienti nei quali vi è il consistente sospetto di una sindrome coronarica acuta associata allo SC o per i quali siano prevedibili presidi di monitoraggio o diagnostici invasivi, supporti meccanici, terapie percutanee o farmacologiche aggressive o ultrafiltrazione
- SCOMPENSO CARDIACO CRONICO INSTABILIZZATO: pazienti con quadro di edema polmonare acuto o bassa portata, bradi o tachiaritmie maggiori intercorrenti, ischemia intercorrente o danno d'organo epato-renale che abbiano margini di intensificazione di cure o siano nel percorso di definizione diagnostica invasiva, supporti meccanici, interventi cardiocirurgici o trapianto cardiaco (per i quali si provvederà al trasferimento in Cardiocirurgia/Centro Trapianti dell'Ospedale S. Camillo).

Criteri di accesso in degenza cardiologica

Accedono alla degenza cardiologica pazienti con SC con profilo di comorbidità non proibitivo, necessità di monitoraggio telemetrico e terapie infusionali che non presentino necessità di presidi di monitoraggio intensivo o supporti avanzati. La degenza cardiologica è altresì indicata in caso di PATOLOGIE DEL PERI-MIOCARDIO ad eziopatogenesi non definita con indicatori di instabilità emodinamica documentata o potenziale instabilità elettrica o meccanica.

Criteri di trasferimento dall'UTIC alla degenza cardiologica

Il trasferimento va effettuato una volta superata l'instabilità di tipo ischemico, emodinamico o aritmico e in avanzata fase di riduzione della terapia con vasodilatatori e/o inotropi

Criteri di trasferimento dalla Cardiologia al reparto internistico

Dopo raggiungimento di adeguata stabilizzazione ischemica, emodinamica e/o aritmica, ma in presenza di problematiche attive di tipo internistico che non permettono la dimissione.

Indicazione a ricovero urgente in reparti internistici

I pazienti con SC acuto (primo episodio o riacutizzazione) che accedono al Pronto Soccorso e che non necessitano di approfondimento diagnostico invasivo (perché casi già approfonditi o con multimorbosità), con indicazione ad ospedalizzazione, hanno indicazione a ricovero in Reparto di Medicina o Medicina d'Urgenza (in caso di necessità di breve monitoraggio) per stabilizzazione emodinamica e ripuntualizzazione terapeutica, con la collaborazione tra internisti e cardiologi ed eventualmente altri specialisti.

Criteri di trasferimento da reparti internistici alla Cardiologia

E' indicato qualora, durante la degenza in reparto internistico, si riscontrino: patologia ischemica attiva; valvulopatia significativa; persistente e rilevante impegno emodinamico malgrado la terapia standard eseguita; problematica aritmica con necessità di monitoraggio o terapia specifica con indicazioni ad approfondimento diagnostico cardiologico invasivo.

Monitoraggio in ospedale

Il paziente deve essere pesato giornalmente e il bilancio idrico deve essere calcolato almeno ogni 24 ore.

I parametri vitali (frequenza cardiaca, respiratoria, pressione arteriosa) devono essere controllati più volte al giorno anche in pazienti non ricoverati in terapia intensiva da personale infermieristico esperto.

La funzione renale e gli elettroliti dovrebbero essere controllati giornalmente.

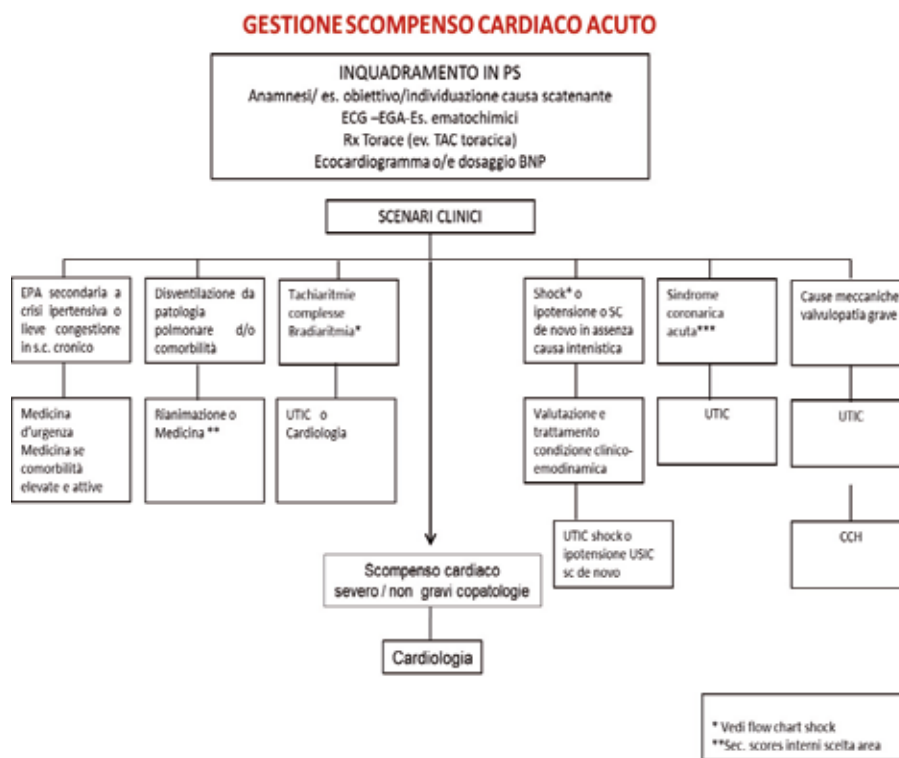
La funzione renale è generalmente compromessa al momento del ricovero e può migliorare (o peggiorare) con il trattamento con relativi risvolti prognostici.

La misurazione basale, al momento del ricovero e prima dell'inizio del trattamento terapeutico, dei peptidi natriuretici è utile ai fini prognostici, come confronto con i valori ottenuti dopo terapia, per pianificare il *timing* della dimissione e l'intensità del follow-up successivo. I pazienti in cui le concentrazioni di peptidi natriuretici si riducono significativamente

nel corso del ricovero presentano una mortalità cardiovascolare e tasso di ricoveri ripetuti a breve termine inferiore rispetto agli altri.

Il monitoraggio emodinamico invasivo è ormai indicato solo per i pazienti con shock cardiogeno.

Molto utile, rapido e affidabile, è invece il monitoraggio ecocardiografico (misurazione delle pressioni di riempimento del ventricolo sinistro, valutazione della funzione ventricolare destra e della pressione polmonare, misurazione del diametro e valutazione della collapsabilità della vena cava inferiore, valutazione e monitoraggio di versamenti pleuro- pericardici e di strie b di Kerley polmonari, valutazione della funzione delle valvole cardiache) che può essere effettuato quotidianamente, anche più volte al giorno, a seconda del livello di criticità delle condizioni cliniche.



GESTIONE SHOCK DI COMPETENZA CARDIOLOGICA

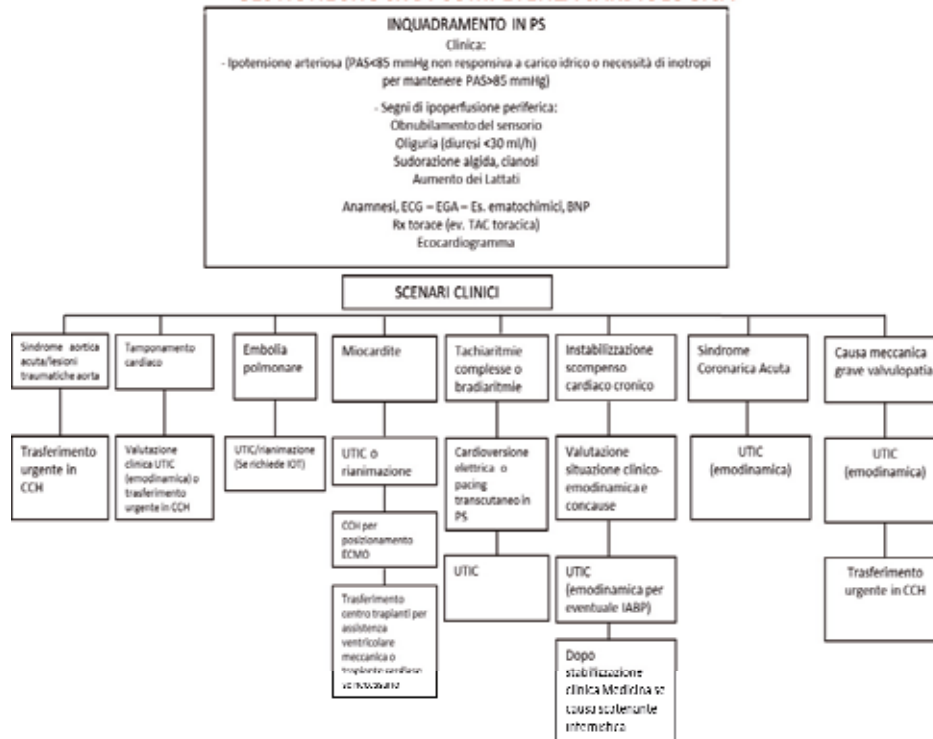


Figura 6, 7 - Flow chart per la scelta del reparto di ricovero in paziente con SC acuto/shock cardiogeno

Dimissione dopo episodio di SC acuto

Visto che le condizioni cliniche possono cambiare drasticamente entro poche ore all'arrivo nel reparto di emergenza (ED), la risposta al trattamento iniziale è un importante indicatore dell'andamento futuro.

Gli indicatori di buona risposta alla terapia iniziale sono:

- Miglioramento soggettivo riferito dal paziente
- FC a riposo <100 bpm
- Assenza di ipotensione ortostatica
- Diuresi Adeguata
- Saturazione di O₂ > 95% in aria ambiente ed emogasanalisi (EGA) normale
- Assente o moderato peggioramento della funzione renale rispetto alle condizioni precedenti

Circa l'80% dei pazienti con SC acuto, provenienti dal ED, vengono ricoverati, nonostante fino al 50% di essi potrebbe essere dimesso in modo sicuro dall'ED stesso dopo un breve periodo di osservazione. La rapida dimissione da ED deve essere un aspetto considerato nei pazienti che non presentano criteri di alto rischio, non siano soggetti con SC *de novo*, abbiano risposto bene e rapidamente alla terapia iniziale. L'inserimento rapido nel programma di follow-up ambulatoriale è un requisito essenziale.

Il paziente dimissibile precocemente da ED dovrebbe avere FC a riposo <100 bpm, pressione arteriosa normale, miglioramento dei sintomi, riduzione significativa dei peptidi natriuretici rilevato all'ingresso (>30%) come misura dell'efficacia della terapia somministrata, risoluzione della causa che ha portato all'instabilizzazione, EGA normale.

Il paziente verrà dimesso quando in fase di compenso dal punto di vista emodinamico, in condizioni di euvoemia, una volta corrette le cause precipitanti l'instabilizzazione, in terapia orale secondo LLGG e con funzione renale stabile da almeno 24 ore. Prima della dimissione verrà iniziato un programma di counseling infermieristico per spiegare al paziente e ai suoi familiari la natura della malattia, la necessità dell'aderenza alla politerapia e alle norme igienico-dietetiche prescritte, consegna opuscoli informativi, al fine di promuovere una consapevole autogestione (i messaggi verranno successivamente ribaditi e rafforzati nell'ambito dell'ambulatorio infermieristico). Verrà identificato un *care giver* e il paziente verrà inserito in un programma strutturato di gestione multidisciplinare, che prevede una visita presso l'ambulatorio ospedaliero per lo scompenso entro due settimane dalla dimissione con l'obiettivo di ridurre le riospedalizzazioni precoci e una visita entro una settimana da parte del medico del MMG. Il paziente verrà poi inserito in un programma multidisciplinare all'interno di un follow-up strutturato e condotto da personale medico e infermieristico

specializzato. Verrà quindi proseguita, titolata, ottimizzata e integrata la terapia medica iniziata durante il ricovero. A tutti i pazienti verranno consigliati cicli di terapia riabilitativa cardiologica (in regime di ricovero o ambulatoriale a seconda delle condizioni generali). La lettera di dimissione dovrà essere completa di tutte le informazioni necessarie per una corretta gestione del follow-up.

LETTERA DI DIMISSIONE STRUTTURATA
Patologie cardiache note ed indicazione di eventuali comorbidità
Modalità di presentazione clinica e, se non si tratta di primo ricovero per scompenso, le possibili cause di instabilizzazione (es. eventi acuti, scarsa aderenza alla terapia, ...). Il valore dei PN e , se possibile, del peso corporeo al momento del ricovero.
Svolgimento del ricovero (risoluzione sintomi e segni di scompenso, complicazioni eventuali, ...)
Dati relativi ad esami laboratoristici/strumentali e consulenze specialistiche (descrizione nella lettera + eventuali copie di referti)
Terapie farmacologiche e non praticate durante il ricovero
Eventuali terapie di supporto psicologico o educativo effettuate durante il ricovero
Indicazione delle motivazioni per mancato inserimento farmaci indicati dalle LLGG (eventuali controindicazioni all'utilizzo di β -bloccanti, ACE-inibitori o antagonista recettoriali dell'angiotensina)
In caso di fibrillazione atriale, indicare motivazione di non utilizzo di farmaci anti-coagulanti
Condizioni del paziente alla dimissione: classe NYHA, peso corporeo, frequenza cardiaca pressione arteriosa, valore dei PN e copia ECG
Diagnosi eziologica dello SC
Quadro ecocardiografico completo e aggiornato
Gravità della malattia in base a criteri di stratificazione del rischio di eventi
Terapia prescritta alla dimissione, con: Indicazione di eventuali variazioni rilevanti rispetto al trattamento prima del ricovero Indicazioni alla titolazione dei farmaci Suggerimenti per introduzione nel follow-up di farmaci non indicati nella fase acuta ma indicati nella fase di stabilità.
Programma di FU a breve termine (data prima visita ambulatorio scompenso) ed esami da effettuare dopo la dimissione
Indicazione di invio al programma riabilitativo con appuntamento nella

struttura selezionata, durata del ciclo e/o motivazioni per eventuali controindicazioni o mancato invio Allegato con norme comportamentali
Medici di riferimento, contatti telefonici preferenziali per comunicare con il centro

Per i pazienti che ne necessitano verrà avviato un programma di assistenza domiciliare.

Per la prevenzione delle instabilizzazioni ci si servirà di prestazioni in day-service o day-hospital scopenso. Le comorbilità, molto spesso causa d'instabilizzazione e di morte, verranno seguite dai vari specialisti con un programma parallelo a quello cardiologico.

Criteri di trasferimento presso struttura riabilitativa degenziale

Verranno trasferiti in cardiologia riabilitativa degenziale i pazienti con indicazione a riabilitazione cardiologica che abbiano raggiunto una stabilità tale da permettere il trattamento riabilitativo, ma che potrebbero manifestare ancora una potenziale instabilità clinica che richieda disponibilità immediata di prestazioni diagnostico-terapeutiche.

Il programma riabilitativo è parte del percorso di cura iniziato durante la degenza.

L'obiettivo è di migliorare le condizioni motorie generali e quelle cognitive, ridurre le limitazioni alla vita quotidiana, sviluppare le potenzialità residue, prevenire il decondizionamento muscolare.

Modalità, durata, frequenza ed intensità del training fisico saranno coerenti con la capacità funzionale del soggetto e seguiranno sempre modalità progressive e sicure per il raggiungimento degli obiettivi predefiniti nei tempi prefissati decisi dal cardiologo esperto di riabilitazione che concorderà il programma con il fisioterapista

La richiesta di trasferimento presso la Struttura Riabilitativa degenziale viene eseguita dal CO, al raggiungimento della stabilità clinica del paziente, mediante apposito modulo (indicando la patologia principale, le comorbilità associate e il programma riabilitativo richiesto). Il paziente verrà trasferito direttamente dall'Ospedale mediante trasporto protetto in ambulanza appena disponibilità del posto letto in Riabilitazione.

In genere il programma riabilitativo degenziale si conclude nell'arco di 15-20 giorni dopo la dimissione dall'Ospedale con la presa in carico, da parte del CO, proseguendo la terapia riabilitativa ambulatoriale.

Il FU dopo la dimissione

La gestione successiva del FU dopo la prima visita in ambulatorio scopenso seguirà la seguente flow-chart.

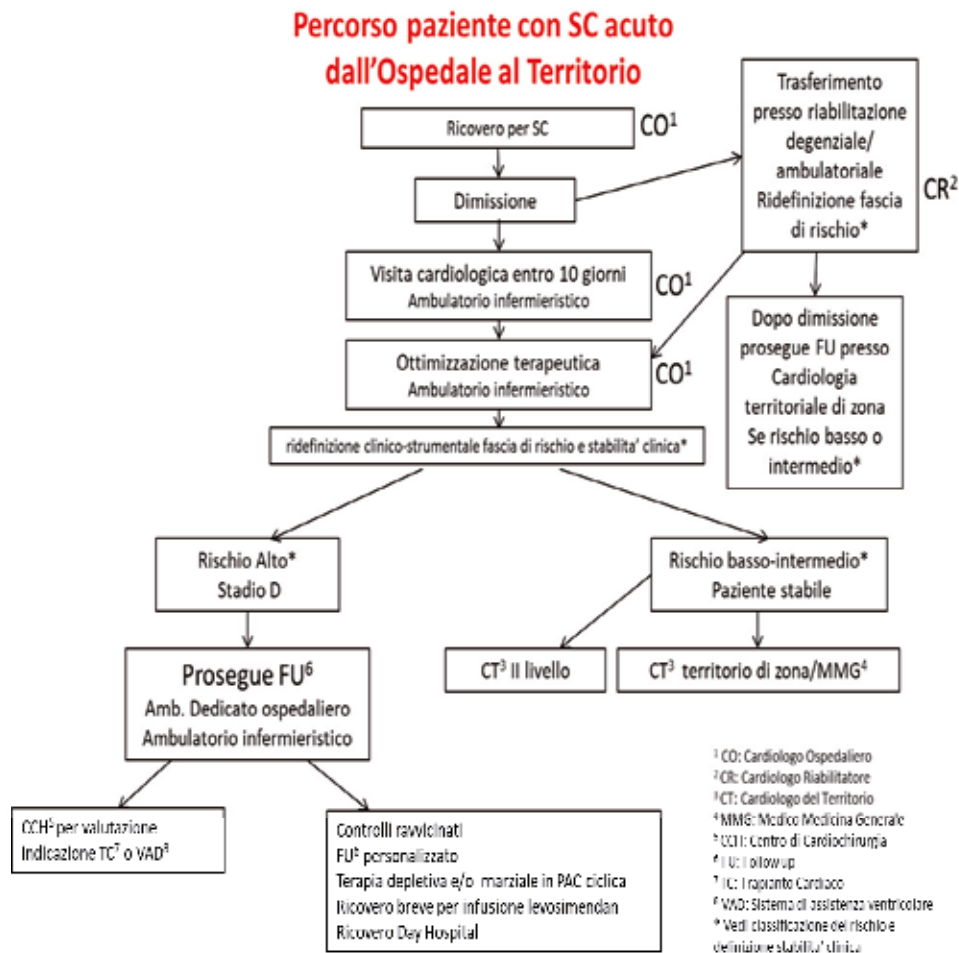


Figura 8 - Gestione paziente con SC dopo instabilizzazione.

Lo specialista CO e dell'ambulatorio scompenso

All'Ambulatorio Scompenso Ospedaliero dedicato afferiscono in prima battuta i pazienti provenienti da diverse realtà.

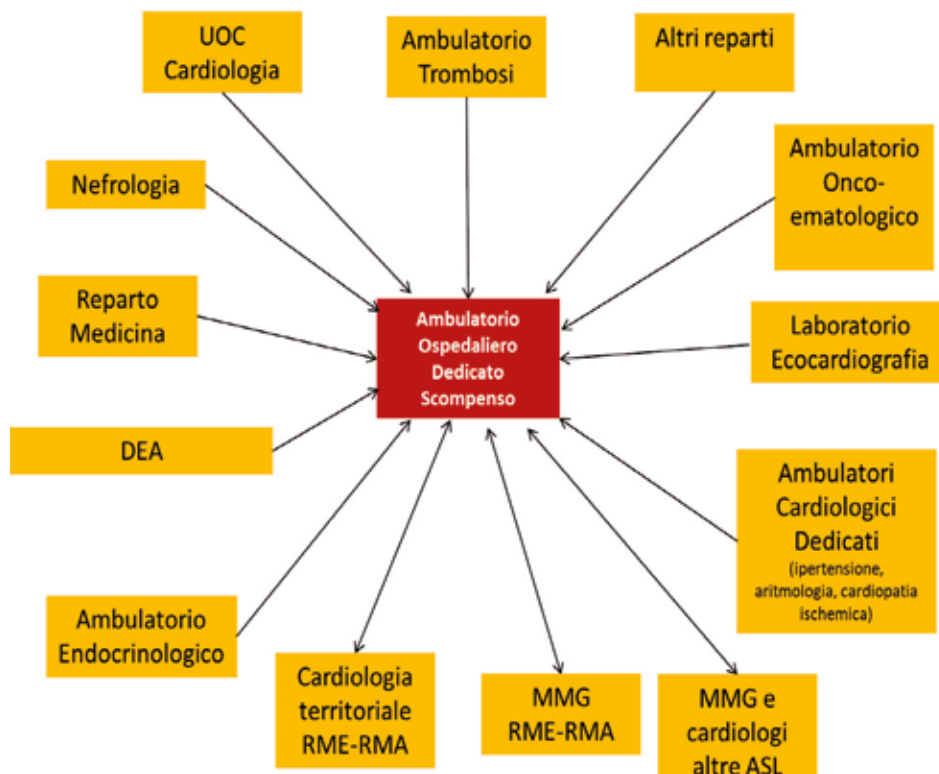


Figura 9 - Afferenze possibili all'Ambulatorio Ospedaliero dedicato allo Scompenso Cardiaco

L'Ambulatorio Ospedaliero dedicato allo Scompenso (ambulatorio *HUB*) si avvale della collaborazione di vari specialisti per la gestione ottimale delle comorbidità:

- Nefrologo
- Pneumologo (spirometria, polisonnografia)
- Internista
- Geriatra
- Psicologo
- Psichiatra
- Ematologo
- Gastroenterologo
- Dietologo-nutrizionista

- Fisiatra
- Terapista della riabilitazione
- Cardiologo del centro di riabilitazione (CR)
- Angiologo-chirurgo vascolare
- Cardiochirurgo

Il paziente con SC avanzato (STADIO C-D) verrà gestito nel centro dedicato allo scompenso ospedaliero attraverso ricoveri, infusione intermittente o continua di farmaci inotropi, ultrafiltrazione, ricoveri in DH, trasferimento presso la cardiocirurgia di riferimento per trapianto cardiaco o impianto di LVAD.

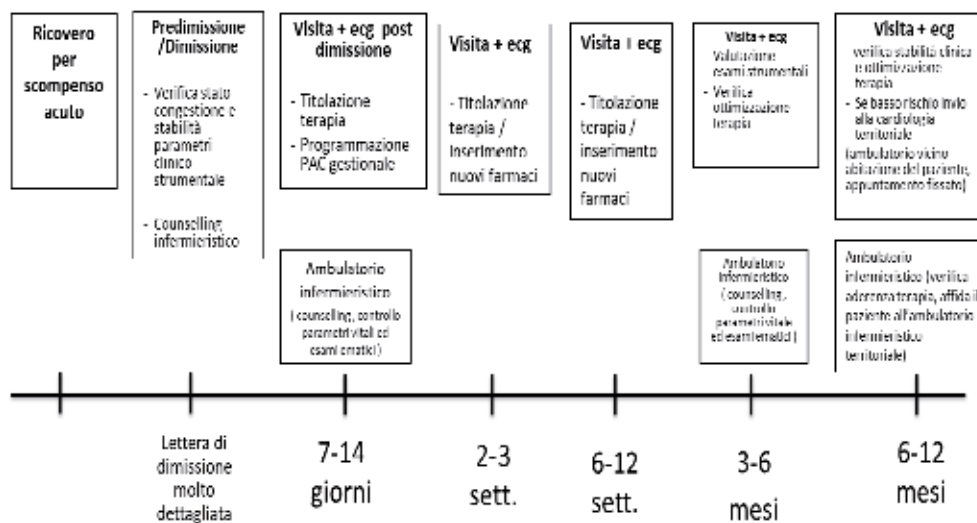


Figura 10 - Flow chart riassuntiva del percorso del paziente dal ricovero alla gestione in ambulatorio scompenso ospedaliero

Percorso per il paziente ad alto rischio

Per il paziente fragile (scompenso cardiaco complesso, paziente anziano, paziente con comorbidità) è previsto un percorso dedicato

- Cicli di terapia depletiva periodici (2-3 v/sett.).
- Controlli clinici ravvicinati.
- Ricovero breve (24–48 ore) per infusione d'inotropi (Levosimendan).
- Ricovero in DH.
- Follow-up in collaborazione con altri specialisti nei pazienti con numerose comorbidità.

I pazienti che non possono accedere all'ambulatorio cardiologico devono essere affidati al Cardiologo del CAD.

CRITERI PER IL RIFERIMENTO DEL PAZIENTE CON SC AVANZATO AL CENTRO TRAPIANTI *(in riferimento alle indicazioni dell'ISHLT-2016)*

- Il trapianto di cuore è un'opzione terapeutica per il trattamento di un sottogruppo di pazienti affetti da SC di grado avanzato;
- Vengono considerati i pazienti che presentano uno scompenso cardiaco (*classe funzionale NYHA III-IV*) refrattario a terapia medica massimale o a chirurgia convenzionale;
- SC acuto con necessità protratta di terapia infusione con inotropi e/o supporto circolatorio meccanico per mantenere una adeguata perfusione d'organo ed in assenza di danno d'organo irreversibile in soggetti con riduzione critica della frazione di eiezione del ventricolo sinistro (< 25 %);
- SC acuto con necessità prolungata di un supporto ventilatorio invasivo per cause prevalentemente cardiologiche;
- Ischemia severa non trattabile chirurgicamente o con angioplastica
- Aritmie ventricolari maligne ricorrenti non controllabili con la terapia medica o con l'intervento del defibrillatore impiantabile;
- Ripetute ospedalizzazioni per SC acuto nonostante terapia medica ottimizzata e adeguato stile di vita, particolarmente in presenza di deterioramento significativo e/o progressivo della funzione d'organo;
- Pazienti in classe NYHA III-IV con progressiva limitazione della qualità di vita nonostante l'ottimizzazione della terapia medica e con elevato rischio di mortalità morbilità cardiovascolare (HeartFailureSurvival Score <7,2 per pazienti ambulatoriali);
- Tumori cardiaci non resecabili con bassa probabilità di metastasi;
- Cardiomiopatie Restrittive, Ipertrofiche non ostruttive, dopo preliminari valutazioni specifiche con personale dedicato;
- Al test cardiopolmonare (CPX) picco VO₂ <12 ml/kg/min o inferiore del 50% rispetto al predetto. In caso di test sotto-massimale, considerare il valore della pendenza della retta di regressione lineare che mette in relazione la produzione di anidride carbonica con la ventilazione (Ve/VCO₂ slope) che se >34 identifica pazienti con risposta iperventilatoria all'esercizio e ridotta sopravvivenza.

Condizioni cliniche in cui non è indicato riferire il paziente al Centro Trapianti:

- Età anagrafica maggiore a 70 anni
- Ipertensione polmonare, al cateterismo destro, dopo prove farmacologiche
- Insufficienza renale cronica di grado avanzato (Filtrato Glomerulare, GFR < 30 ml/min)
- Disfunzione epatica grave
- Indice di massa corporea (BMI) > 35 Kg/m²
- Vasculopatia cerebrale e/o periferica severa
- Insufficienza respiratoria alla spirometria
- FEV1/FVC (Volume Espiratorio Massimo nel I Secondo/Capacità Vitale Forzata) < 40% del valore predittivo
- FEV1 < 50% del valore predittivo
- Ulcera peptica in fase attiva
- Diabete mellito insulino dipendente, non controllato dalla terapia con Hb glicosilata > 7,5 e grave danno d'organo
- Neoplasia maligna entro i 5 anni dalla cura con esito favorevole.
- Dopo i cinque anni in caso di remissione clinica della neoplasia è consigliabile una valutazione oncologica preliminare.
- Qualunque patologia di ordine extra-cardiovascolare che limiti l'attesa di vita a medio-breve termine e che non sia correggibile con trapianto di cuore multi-organo
- Infezione sistemica in fase attiva
- Osteoporosi severa
- Instabilità psicologica, abuso di alcool o stupefacenti
- Assenza di un supporto familiare e sociale compatibile con il programma di Trapianto Cardiaco.
- NB: per i pazienti in monitoraggio presso il Centro Trapianti Cuore che presentano un notevole miglioramento clinico e strumentale andrà valutata presa in carico presso Ambulatorio Scompenso diverso

Indicazioni all'impianto di sistemi di assistenza ventricolare sinistra meccanica (L-VAD-*Allegato 4*)

Vengono considerati possibili candidati ad L-VAD i pazienti che presentano uno SC (classe funzionale NYHA III-IV) refrattario a terapia medica massimale (INTERMACS tra 2 e 4) in presenza delle seguenti (si veda allegato 5) controindicazioni al trapianto (transitorie o definitive):

- età > 70 anni;
- elevato BMI (difficoltà a reperire donatori compatibili);
- elevate resistenze polmonari, che non rispondono al test farmacologico
- diabete avanzato e scompensato;

- insufficienza renale cronica con valori GFR<30 ml/min;
- in trattamento con inotropi dai quali non si prevede svezzamento (condizioni cliniche che non consentono attesa per trapianto di cuore);
- in anamnesi più di tre episodi di scompenso con ospedalizzazione nell'ultimo anno;
- in caso di pazienti con controindicazioni assolute e non reversibili a Trapianto i Cuore l'impianto di L-VAD verrà proposto come terapia definitiva (DestinationTherapy -DT-);

Controindicazioni maggiori ad L-VAD (eventualmente valutazione per Cuore Artificiale Totale)

- Profilo psicologico che evidenzia una non adeguata compliance al percorso terapeutico.
- Impossibilità ad assumere o a monitorare gli anticoagulanti orali.
- Comorbidità con prognosi inferiore ad un anno.
- Grave quadro di fibrosi polmonare.
- Disfunzione epatica avanzata con quadro di cirrosi.
- In pazienti candidati a DT alto "Score di Frailty".
- Costituisce controindicazione temporanea batteriemia da germi multiresistenti.

PAZIENTE CON SC IN FASE TERMINALE, CANDIDABILE A CURE PALLIATIVE– STADIO D

Attori: medici hospice, medici e infermieri assistenza domiciliare, fisioterapisti

Pazienti refrattari alla terapia, non candidabili a trapianto o LVAD per i quali è evidente clinicamente una ridotta aspettativa di vita, candidati selettivamente a cure domiciliari

- Pazienti in classe IV NYHA
- Pazienti con precedente insufficienza cardiaca di classe IV NYHA, dimessi dal reparto in classe III.
- Pazienti con problemi di deambulazione o che non garantiscono un'adeguata compliance al trattamento, alla dieta e alle indicazioni sulle abitudini di vita: vivono da soli o hanno un supporto familiare insufficiente, bassi livelli di istruzione, deficit cognitivo, abusano di alcool o di fumo, sono obesi o presentano cachessia cardiaca.

PERCORSO RIABILITATIVO DEL PAZIENTE CON SC

Obiettivi

Miglioramento della tolleranza allo sforzo, riduzione dei sintomi, miglioramento del profilo di rischio cardiovascolare e dello stile di vita, miglioramento del grado di benessere psicosociale, verifica della stabilità clinica e prevenzione delle instabilizzazioni cliniche, ottimizzazione della terapia medica, riduzione delle ospedalizzazioni, valutazione funzionale e prognostica, pianificazione del follow-up.

Criteri di accesso al Percorso di Riabilitazione Cardiologica ambulatoriale e/o Prestazione Ambulatoriale Complessa (PAC)

La terapia riabilitativa cardiologica ambulatoriale è rivolta a tutti i pazienti che abbiano avuto un evento cardiovascolare e che presentino un profilo di rischio persistentemente alterato e/o una capacità funzionale significativamente ridotta, migliorabile con un programma di training fisico. La gestione del paziente, in questo ambito, è affidata al CR e al fisioterapista dedicato.

Tutti i pazienti dovranno avere una capacità fisica compatibile con la partecipazione ad un programma riabilitativo comprendente sedute di training fisico della durata di un'ora con cadenza bi o tri-settimanale.

A questi pazienti verrà offerta la possibilità di svolgere un percorso riabilitativo in ambito ambulatoriale o mediante un pacchetto di prestazioni che oltre le sedute riabilitative, può comprendere esami strumentali, analisi cliniche e valutazioni specialistiche (PAC riabilitativo).

Il percorso ambulatoriale sarà riservato preferenzialmente ai pazienti dimessi dal reparto di Cardiologia o dalla Cardiologia riabilitativa degenziale.

Il percorso PAC sarà riservato ai pazienti, sempre in prevenzione secondaria, che necessitano di una rivalutazione clinica e/o strumentale a causa del loro profilo di rischio maggiormente elevato e/o un training fisico a causa di una ridotta capacità di esercizio in conseguenza dell'evento cardiovascolare.

Le richieste provenienti dal territorio avverranno tramite l'invio del modulo già predisposto barrando la voce: riabilitazione cardiologica

Al paziente verrà dato un appuntamento per un colloquio e valutazione della documentazione clinica. In quella sede il Cardiologo stabilirà il percorso più idoneo per ogni singolo paziente.

Criteri di accesso al Percorso di Riabilitazione Cardiologica degenziale (secondo il decreto della Regione Lazio del 5/6/2018 in materia di

riorganizzazione dei percorsi riabilitativi) nell'ambito Ospedaliero sono previste tre tipi di strutture:

- 1) Lungodegenza Medio-riabilitativa
- 2) Trattamento intensivo (Unità di Riabilitazione Intensiva)
- 3) Trattamento intensivo ospedaliero ad alta specializzazione

Trattamento intensivo:

Pazienti con SC e condizioni compatibili con un programma riabilitativo di almeno tre ore al giorno, un test del cammino dei 6 minuti (6MWT) ≤ 300 m e scala di Borg ≥ 6 , ma, meno gravi rispetto a quelli da inserire nel trattamento intensivo Ospedaliero ad alta specializzazione.

Non avere due tra i seguenti criteri:

EF $\leq 40\%$

6mWT ≤ 200

Scala di Borg ≥ 7

Classe funzionale NYHA III – IV

Trattamento intensivo Ospedaliero ad alta specializzazione:

I pazienti più gravi che non rientrano nei criteri per il trattamento intensivo.

Dopo la dimissione dalla struttura riabilitativa il paziente verrà rivalutato presso l'ambulatorio SC ospedaliero per essere immesso o meno nel percorso territoriale e in quello della riabilitazione cardiologica ambulatoriale.

STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO

La stratificazione della fascia di rischio del paziente in una determinata fase della "storia" della malattia è un elemento cruciale per definire il percorso tra ospedale e territorio. La malattia ha un andamento altalenante e le varie fasce di rischio devo essere intese come "fotografie" di quella particolare fase e devono essere periodicamente rivalutate, soprattutto in presenza di mutamenti evidenti della sintomatologia. La rivalutazione periodica sarà effettuata dal MMG in collaborazione con il CT.

La stratificazione del rischio in fase ambulatoriale, effettuata su pazienti apparentemente stabili e con terapia ottimizzata, si basa principalmente su elementi clinici, strumentali e bioumorali (la valutazione utile per la stratificazione prognostica è effettuata sul paziente stabilizzato e con terapia ottimizzata da almeno 6 settimane).

Esistono varie modalità per elaborare delle fasce di rischio, in parte suggerite dall'esperienza personale del cardiologo dedicato e dalla strumentazione a disposizione.

In linea di massima il concetto di stabilità e il conseguente basso rischio di eventi si basa sui seguenti parametri clinici e di laboratorio:

- Assenza di sintomi di SC a riposo
- Assenza di segni di congestione (ortopnea, edema, ascite)
- Classe NYHA stabile
- Buona compliance alla terapia e alle norme comportamentali suggerite
- Assenza di ricovero per malattie cardiovascolari nell'ultimo anno
- Assenza di angina o stabilità della soglia di angina
- Assenza di aritmie sintomatiche e maggiori (scarica di AICD ≤ 1 mese)
- Assenza di sintomi riferibili ad ipotensione posturale
- FC \geq senza di sintomi riferibil
- Esami obiettivo invariato
- Peso corporeo stabile (variazioni < 3 Kg durante le ultime due settimane)
- Bilancio idrico stabile, incremento della dose di diuretico ≤ 1 volta a settimana
- Pressione arteriosa (PA) stabile, > 80 mmHg (valori più alti negli anziani)
- Capacità funzionale invariata (valutata preferibilmente con metodica strumentale)
- Funzionalità renale ed epatica stabili.
- BNP/NT pro BNP stabili
- Elettrolitemia nei limiti
- EGA normale o stabile.
- Emocromo stabile (possibilmente Hb > 11 g % negli uomini e > 10 g % nelle donne)
- Euvolemia (valutata attraverso una combinazione di elementi clinici e strumentali come parametri ecocardiografici, ecografia polmonare, peptidi natriuretici, bioimpedenzometria, ecc)
- Consumo massimo di O₂ senza significative variazioni (< 2 ml/Kg/min)
- Risoluzione o stabilità delle comorbidità
- Assenza di effetti collaterali da farmaci

Allegato 1

OFFERTA OSPEDALIERA PER LA DIAGNOSI DI SC E LA STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO (PRESTAZIONI SINGOLE O IN DAY SERVICE, PAC)

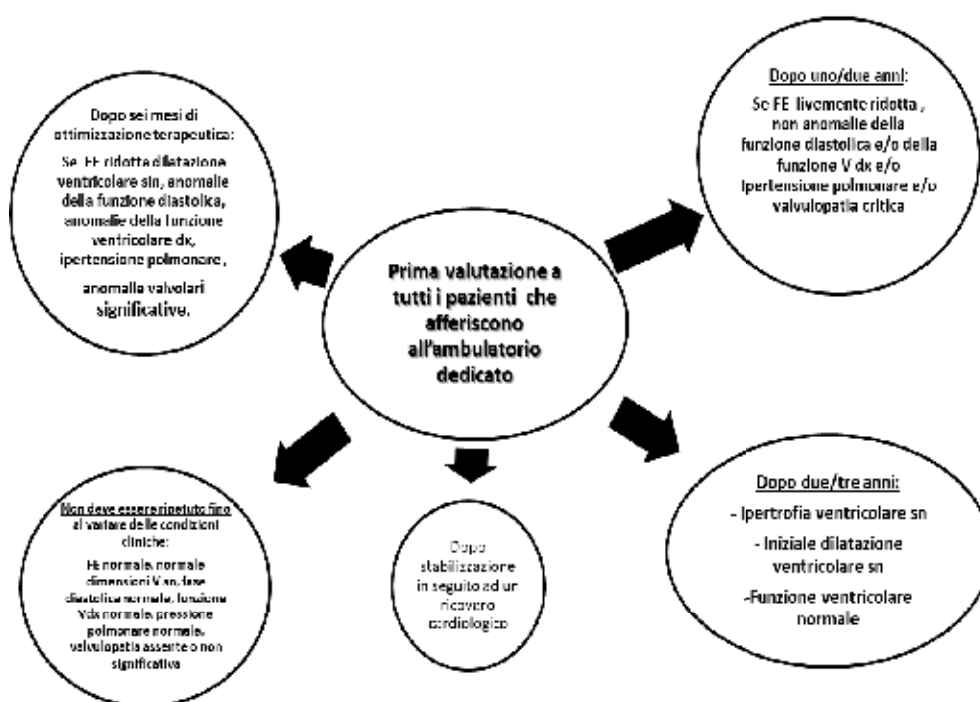
PAC GESTIONALE SCOMPENSO (Diagnosi / Rivalutazione strumentale della cardiopatia)

Comprende	Viene effettuato
Ecocardiogramma di II livello (+ eco polmone)	1) Per una valutazione iniziale all'ingresso in ambulatorio
Rx torace in 2 proiezioni	2) Per una rivalutazione della cardiopatia dopo: <ul style="list-style-type: none">• Un'instabilizzazione per scompenso *• Un ricovero per impianto di CRT*• Un ricovero per SCA/rivascolarizzazione miocardica †• Un intervento cardiocirurgico (BAC, intervento di correzione vizio valvolare, ecc.).* <p>* Invio alla cardiologia territoriale dopo almeno 6/12 mesi di follow - up intraspedaliero</p>
Holter cardiaco	
Test del Cammino dei 6 minuti	
Test cardiopolmonare n test ergometrico	
Esami ematici generali , esame urine completo + dosaggio BNP, troponina, D-Dimero, valutazione metabolismo del ferro.	

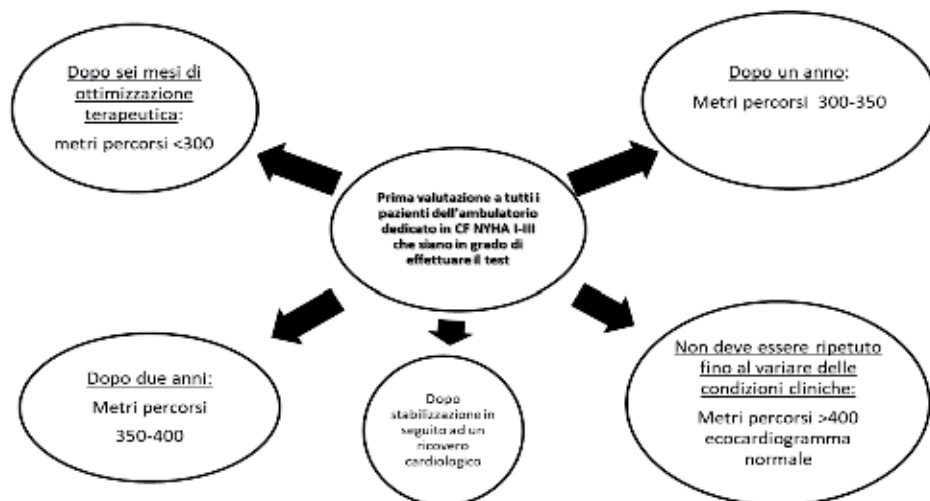
Procedure aggiuntive non comprese nel PAC gestionale

- Holter Pressorio
- Eco-stress
- Ecodoppler vascolare
- Polisonnografia, Spirometria.

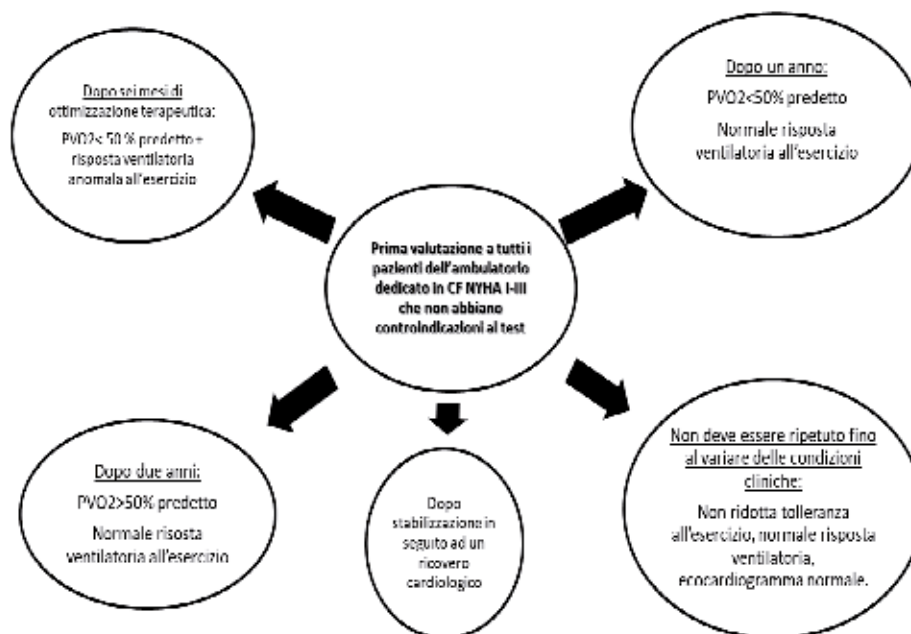
ECOCARDIOGRAMMA DI II LIVELLO



TEST DEL CAMMINO DEI 6 Minuti



TEST CARDIOPOLMONARE



PVO2: consumo di ossigeno al picco dell'esercizio

Allegato 2

**OFFERTA OSPEDALIERA PER LA PREVENZIONE DELLE
INSTABILIZZAZIONI**

PAC TERAPEUTICO SCOMPENSO

Comprende	Viene effettuato
- Esami ematici generali, esame urine completo + dosaggio BNP e Troponina	- Per correggere lo stato di congestione e per riattivare la sensibilità al diuretico per os in pazienti con segni iniziali d' instabilizzazione allo scopo di prevenirne il ricovero
- Infusione di diuretico o terapia marziale dalle ore 8.00 alle 14.00 c/o Servizio di Cardiologia.	

RICOVERO IN DAY-HOSPITAL SCOMPENSO

Comprende	Viene effettuato
<ul style="list-style-type: none"> - Esami ematici completi, esame urine completo, eventuali emo-urinocolture, PCT, BNP, Troponina, Emogasanalisi, EGA - Rx torace in 2 proiezioni 	<ul style="list-style-type: none"> - Per correggere lo stato di congestione (e di anemia/carenza marziale) in pazienti fragili con segni d'instabilizzazione e comorbilità multiple che richiedono l' intervento dello specialista ma non necessitano ricovero nel reparto di degenza. - La cartella clinica può rimanere attiva fino ad un anno e la condizione di fragilità deve essere esplicitata in cartella.
<ul style="list-style-type: none"> - Consulenze specialistiche - Esami strumentali di ogni tipo richiesti dallo specialista consulente 	
<ul style="list-style-type: none"> - Esami strumentali cardiologici secondo il giudizio del cardiologo che gestisce il paziente 	
<ul style="list-style-type: none"> - Terapia Depletiva (infusione di diuretici anche quotidiana), terapia marziale, correzione dello squilibrio idro- elettrolitico e dell'equilibrio acido base. - Dalle ore 8 alle 14 effettuate nei letti dedicati. 	

Allegato 3

PROFILI CLINICI DEL PAZIENTE CON SC E PRINCIPALI INTERLOCUTORI:

- 1) PZ CON FATTORI DI RISCHIO PER SC (MMG)
- 2) PZ CON SOSPETTO SCOMPENSO (MMG, CT, CO)
- 3) PZ CON SC STABILE (MMG, CT)
- 4) PZ CON SC STABILE MA AVANZATO (CT, CO)
- 5) PZ CON SC INSTABILE (CO)
- 6) PZ CON NUOVA DIAGNOSI DI SC E/O PZ CON SCARSA ADERENZA ALLA TERAPIA (CO, IP)

CT: cardiologo territoriale, CO: cardiologo ospedaliero, IP: infermiere dedicato ambulatorio infermieristico, MMG: medico di medicina generale.

Allegato 4

Sintesi del profilo INTERMACS e tempi d'intervento.

- 1. Shock cardiogeno.** Intervento necessario nel corso di ore.
- 2. Declino progressivo nonostante supporto con inotropi.** Intervento necessario nel corso di pochi giorni.
- 3. Stabile ma dipendente dagli inotropi.** Intervento elettivo in un periodo compreso tra settimane e pochi mesi.
- 4. Sintomi a riposo.** Intervento elettivo in un periodo compreso tra settimane e pochi mesi
- 5. Intollerante all'esercizio.** Urgenza variabile, dipende dalla funzione d'organo, dallo stato nutrizionale.
- 6. Esercizio limitato.** Variabile dipende dalla funzione d'organo, dallo stato nutrizionale.
- 7. NYHA III avanzato.** Trapianto o supporto circolatorio potrebbero non essere indicati al momento

Elementi aggravanti per i profili :

Supporto circolatorio temporaneo (applicabile ai profili 1, 2, 3 se ospedalizzati)

Aritmia (applicabile a tutti i profili)

Frequent Flyer (frequenti ospedalizzazioni per instabilizzazioni, applicabile al profilo 3 se paziente a domicilio, e ai profili 4, 5, 6, raramente al profilo 7).

DOCUMENTI CONSULTATI

- LLGG Scopenso Cardiaco European Heart Association 2012 e 2016
- LLGG ACC / AHA Scopenso Cardiaco 2013 e 2017
- Consensus Conference ANMCO 2006
- PDTA Scopenso Regione Lazio 2015
- PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DEL PAZIENTE CON SCOPENSO CARDIACO AVANZATO (REGIONE LAZIO) 2015
- PDTA Scopenso Cardiaco ASL RME 2008
- PDTA Scopenso Cardiaco Ospedale S. Spirito 2010-2015

- PDTA Scopenso Cardiaco Ospedale S. Filippo Neri 2014-2015
- Masterplan Scopenso Cardiaco ASL RM E 2014-2016
- Documento di Consenso ANMCO- SIC GIC luglio 2016
- PDTA Scopenso Cardiaco Presidio Ospedaliero Nuovo Regina Margherita 2017
- Accordo per la gestione dei trasferimenti di pazienti in Unità di Riabilitazione Intensiva Post-Acuzie (cod. 56) tra gli ospedali a gestione diretta dell'ASL Roma 1 (Santo Spirito e S. Filippo Neri) e la Casa di Cura Villa Betania 2018.

In coerenza con le indicazioni regionali:

- DCA 376/2014 “Riorganizzazione dell'Assistenza Territoriale e la medicina d'Iniziativa”
- DCA 474/2015 “Linee di indirizzo per la gestione a livello territoriale della presa in carico del paziente cronico e relativo percorso attuativo”
- Programma di miglioramento e riqualificazione ai sensi dell'art. 1, comma 385 e ss, Legge II dicembre 2016 n.232
- Riorganizzazione dei percorsi riabilitativi in ambito ospedaliero e territoriale. Decreto del Commissario ad acta (delibera del Consiglio dei Ministri del 21 marzo 2013) N. del Proposta n. 9013 del 31/05/2018

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

A series of horizontal dotted lines for writing, consisting of 18 lines spaced evenly down the page.

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

