

SEZIONE 1

CARDIOLOGIA

Francesco Perticone

Raffaele Maio
Maria Perticone
Angela Sciacqua

Aritmie	3
Scopenso cardiaco	11
Scopenso cardiaco acuto	22
Cuore polmonare cronico	26
Edema polmonare acuto	29
Ipertensione polmonare	34
Cardiomiopatie	43
Cardiomiopatia dilatativa	45
Cardiomiopatia ipertrofica	49
Cardiomiopatia restrittiva	51
Cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro	52
Cardiopatia ischemica	54
Trapianto cardiaco	66
Pericarditi*	70
Miocarditi*	73
Endocarditi*	79
Aortiti*	84

*Si ringraziano per la stesura di questi capitoli nella precedente edizione i dottori Giacomo Pucci e Francesca Battista.

ARITMIE

1

Le aritmie sono modificazioni del normale ritmo cardiaco, caratterizzate da un alterato batmotropismo che interferisce, altresì, con la frequenza cardiaca determinando una riduzione (bradiaritmie) o un aumento (tachiaritmie) della stessa. Possono insorgere a livello atriale (aritmie sopraventricolari) o ventricolare (Box 1.1) e la loro manifestazione clinica più frequente è il cardiopalmo; altre manifestazioni sono rappresentate da lipotimia o sincope, alterazioni emodinamiche (dalla semplice ipotensione all'edema polmonare o shock cardiogeno), fenomeni tromboembolici, morte aritmica. Si tratta di forme prevalentemente regolari (tachicardia da rientro, flutter atriale, tachicardia ventricolare monomorfa) o irregolari (fibrillazione atriale, torsione di punta). Anche se i dati epidemiologici sono limitati e non concordanti, è possibile stimare una loro prevalenza del 2-5% nella popolazione generale.

Box 1.1 – Classificazione delle tachicardie

Sopraventricolari	Ventricolari
Tachicardia sinusale Tachicardia atriale Flutter atriale <ul style="list-style-type: none"> • Tipico • Atipico 	Tachicardia ventricolare Sostenuta monomorfa Particolari <ul style="list-style-type: none"> • Da rientro branca a branca • Infundibolare • Fascicolare • Polifocale • Torsione di punta
Fibrillazione atriale <ul style="list-style-type: none"> • Parossistica • Persistente • Lunga durata • Permanente 	Fibrillazione ventricolare
Tachicardia da rientro nel nodo A-V <ul style="list-style-type: none"> • Slow-fast • Fast-slow • Slow-slow 	Ritmo idioventricolare accelerato
Tachicardia da rientro atrioventricolare <ul style="list-style-type: none"> • Da via accessoria ortodromica • Da via accessoria antidromica • Da via accessoria occulta • Da via accessoria lenta (Coumel) • Da fibre di Mahaim 	
Tachicardia automatica giunzionale	

BASI FISIOPATOLOGICHE DELLA TERAPIA

I meccanismi fisiopatologici responsabili delle aritmie ipercinetiche (Figura 1.1) sono riconducibili, essenzialmente, all'alterato batmotropismo di uno o più foci in una delle camere cardiache (meccanismo unifocale) o alla presenza di un circuito di rientro, anatomicamente o funzionalmente identificabile (aritmie reciprocanti) operante in una sola delle camere cardiache o coinvolgente atrio e ventricolo contemporaneamente.

L'identificazione del meccanismo responsabile dell'aritmia consente di effettuare interventi mirati, di tipo farmacologico o elettrico, per interrompere

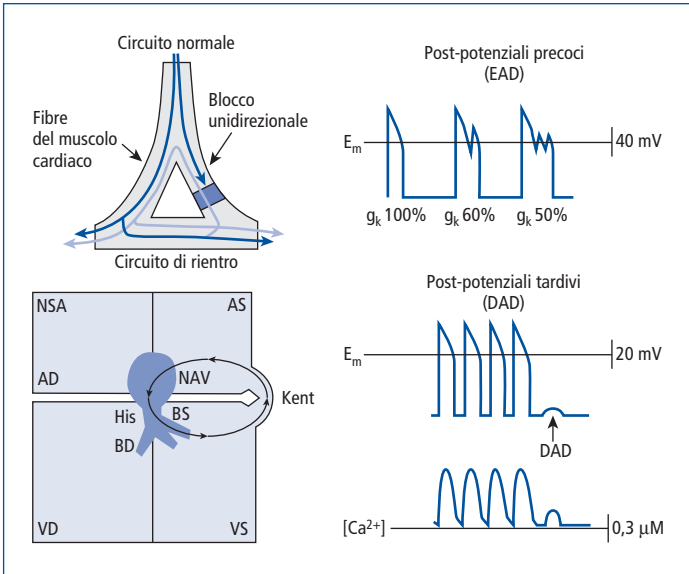


Figura 1.1. Schematicamente sono riportati i differenti meccanismi responsabili della comparsa e della persistenza delle aritmie iperpericentriche. Nella parte sinistra della figura sono schematizzati i due tipi di circuito di rientro; in alto, il classico rientro che si realizza nel nodo atrioventricolare e, in basso, il circuito atrioventricolare dovuto alla presenza di una via accessoria (fascio di Kent). Affinché il circuito di rientro sia operante, è necessario che le due vie coinvolte abbiano caratteristiche elettrofisiologiche (refrattarietà e velocità di propagazione) diverse; in particolare, la via lenta è caratterizzata da una breve refrattarietà e velocità di conduzione rallentata, mentre la via rapida ha lunga refrattarietà e maggiore velocità di conduzione. Inoltre, la via rapida è caratterizzata da un blocco unidirezionale anterogrado (lunga refrattarietà) e deve consentire la retroconduzione dell'impulso. Nella parte destra della figura sono schematizzati i post-potenziali precoci e tardivi e le correnti ioniche responsabili della loro comparsa. Il raggiungimento del potenziale soglia induce la comparsa di aritmie ripetitive. AD, atrio destro; AS, atrio sinistro; BD, branca destra; BS, branca sinistra; NSA, nodo del seno; VD, ventricolo destro; VS, ventricolo sinistro.

l'aritmia stessa, interferendo efficacemente sul substrato elettrofisiologico che, in genere, è rappresentato da:

- comparsa di post-potenziali precoci o tardivi, sostenuti da correnti ioniche rispettivamente di K^+ - e Ca^{2+} -mediate nelle aritmie da esaltato automatismo (attività triggerata);
- modificazioni della velocità di conduzione e refrattarietà delle vie di conduzione specifiche o del miocardio di lavoro nelle tachicardie da rientro, siano esse da micro- (nodo atrioventricolare [NAV], sistema di conduzione) o macro-rientro (fascio accessorio);
- modulazione dell'alterato tono neurovegetativo.

Le modificazioni del tono neurovegetativo, il substrato anatomico (tessuto specifico e/o miocardio di lavoro) e il trigger (ectopia) rappresentano la triade fondamentale operante nella patogenesi delle aritmie da rientro (triangolo di Coumel).

Box 1.2 – Classificazione dei farmaci antiaritmici secondo Vaughan e Williams

Classe	Azione	PR	QRS	QT	Farmaci
I	Blocco dei canali del sodio				
A	Depressione fase 0 Rallentamento della conduzione Prolungamento della ripolarizzazione	=	↑	↑	Chinidina Procainamide Disopiramide
B	Accorciamento della ripolarizzazione	=	=	⇓	Lidocaina Mexiletina
C	Marcata depressione fase 0 Marcato rallentamento della conduzione Prolungamento della ripolarizzazione	↑	↑↑	=	Flecainamide Propafenone
II	Blocco dei recettori β-adrenergici	↑	=	=	Propranololo Atenololo Metoprololo
III	Blocco dei canali del potassio con prolungamento della refrattarietà	=	=	↑↑	Amiodarone Sotalolo
IV	Blocco dei canali del calcio	↑	=	=	Verapamil Diltiazem

I farmaci antiaritmici possono essere classificati, esclusivamente, in base agli effetti elettrofisiologici esercitati a livello cardiaco e le relative modificazioni da essi indotte su alcuni parametri elettrocardiografici (Vaughan e Williams) (Box 1.2) oppure in base a quanto proposto dal Sicilian Gambit (Box 1.3). Questa seconda classificazione, a differenza dalla precedente, tiene conto del differente meccanismo patogenetico delle aritmie e dell'interazione delle singole molecole con i recettori specifici dei canali ionici di membrana (Figura 1.2) quando sono in stato di riposo o di inattivazione; ciascuna di queste interazioni, che sono voltaggio- e tempo-dipendenti, è caratterizzata da diverse costanti di velocità di associazione e dissociazione. Benché questa classificazione sia di maggiore utilità, nella pratica clinica essa è poco o per nulla utilizzata.

PRINCIPI DI TERAPIA

Poiché l'esaltato batmotropismo, l'attività triggerata e il meccanismo di rientro sono i meccanismi patogenetici responsabili dell'innesco delle aritmie cardiache, è plausibile ipotizzare che l'impiego dei farmaci antiaritmici debba interferire con questi meccanismi per ottenere l'interruzione del fenomeno aritmico. Infatti, per quanto attiene l'esaltato batmotropismo, i farmaci antiaritmici possono rallentare la frequenza di scarica spontanea di un pacemaker automatico riducendo la pendenza della depolarizzazione diastolica, spostando il potenziale soglia verso lo zero o iperpolarizzando il potenziale di membrana a riposo. Di particolare rilievo clinico, la maggior parte dei far-

Box 1.3 – Classificazione dei farmaci antiaritmici secondo il Sicilian Gambit

Farmaci	Canali						Recettori				Pompa
	Na			Ca	K	If	α	β	M2	P	Na/K ATPasica
	Veloci	Media	Lenti								
Lidocaina	∅										
Mexiletina	∅										
Tocainide	∅										
Moricizina	•I										
Procainamide		•A			⊙						
Disopiramide		•A			⊙				∅		
Chinidina		•A			⊙		∅		∅		
Propafenone		•A						⊙			
Flecainide			•A		∅						
Encainide			•A								
Bepiridil	∅			•	⊙						
Verapamil	∅			•			⊙				
Diltiazem				⊙							
Bretilio					•		□	□			
Sotalolo					•			•			
Amiodarone	∅			∅	•		⊙	⊙			
Alinidina					⊙	•					
Nadololo								•			
Propranololo	∅							•			
Atropina									•		
Adenosina										∅	
Digitale									∅		•

Potenza bloccante relativa: ∅, basso; ⊙, moderato; •, alto. A, stato bloccante attivo; I, stato bloccante inattivo; ∅, agonista; □, agonista/antagonista.

Modificato da: The Sicilian Gambit. A new approach to the classification of antiarrhythmic drugs based on their actions on arrhythmogenic mechanisms. Task Force of the Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology. *Circulation*. 1991;84:1831-1851.

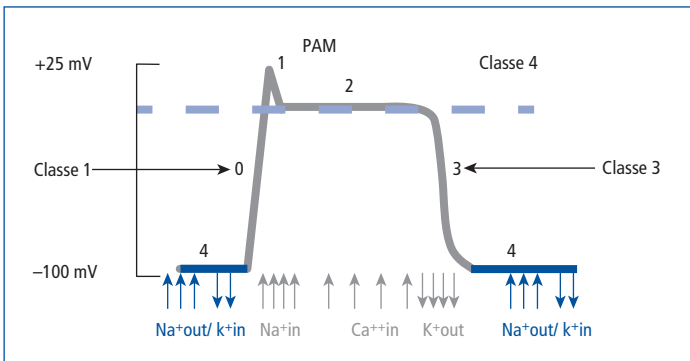


Figura 1.2. È schematicamente rappresentato un potenziale d'azione monofasico (PAM) e i flussi ionici, intra- ed extracellulari, operanti durante le diverse fasi dello stesso.

maci antiaritmici, nei dosaggi terapeutici, pur deprimendo la frequenza di scarica dei foci ectopici, influenza in modo trascurabile la frequenza di scarica del nodo del seno normale. La soppressione dei post-potenziali precoci o tardivi, da parte dei farmaci antiaritmici, è utile per il trattamento delle aritmie innescate dall'attività triggerata. Per quanto attiene le aritmie reciprocani, i farmaci antiaritmici risultano efficaci perché sono in grado di modificare sia la velocità di conduzione sia la refrattarietà delle vie operanti nel circuito di reciprocità. Infine, anche la stimolazione elettrica del cuore, mediante l'*overdrive suppression* o la scansione automatica del ciclo della tachicardia con stimolo singolo o doppio, opportunamente temporizzati, può essere utilmente impiegata nell'interruzione delle tachicardie reciprocani. Nella Tabella 1.1 si riporta lo schema terapeutico consigliato, unitamente agli effetti collaterali, per ogni singola aritmia e il relativo meccanismo patogenetico.

Proaritmia

È utile ricordare che le aritmie cardiache possono essere indotte o aggravate dagli stessi farmaci antiaritmici (effetto pro-aritmico). Tali eventi possono manifestarsi con un'accelerazione della frequenza di un'aritmia preesistente, o con la trasformazione in sostenuta (a volte incessante) di un'aritmia non sostenuta o inducendo la comparsa di nuovi fenomeni aritmici in pazienti senza aritmie. I meccanismi elettrofisiologici sono probabilmente correlati al prolungamento della ripolarizzazione, alla comparsa di post-potenziali precoci capaci di indurre la comparsa di torsione di punta e modificazioni elettrofisiologiche nei circuiti di rientro in grado di provocare o sostenere tachiaritmie ventricolari. Gli eventi pro-aritmici occorrono nel 5-10% dei pazienti in trattamento con farmaci antiaritmici. Il rischio pro-aritmico aumenta in presenza di disonie (ipokaliemia, ipomagnesemia) e nello scompenso cardiaco.

FORME PARTICOLARI

Aritmie ipocinetiche

Le aritmie ipocinetiche sono caratterizzate dalla riduzione della frequenza cardiaca (FC) <60 bpm secondaria a disturbi nella formazione e/o conduzione dell'impulso elettrico. La loro classificazione, riportata nel Box 1.4, tiene conto della sede di insorgenza e del tipo di interferenza nella conduzione dell'impulso.

Per quanto riguarda la terapia delle bradiaritmie, non esistono farmaci in grado di intervenire favorevolmente nella formazione e conduzione dell'impulso elettrico a eccezione delle limitate indicazioni all'uso dell'atropina nell'ambito delle urgenze mediche (bradicardia sinusale sintomatica; blocco seno-atriale di III grado; blocco atrioventricolare di III grado). In alcuni casi vi è indicazione alla riduzione o sospensione di alcuni farmaci quali β -bloccanti, altri antiaritmici o calcio-antagonisti non diidropiridinici che possono associarsi ad aritmie ipocinetiche. In molti casi, le aritmie ipocinetiche non necessitano di alcuna terapia in quanto non influenzano in maniera significativa l'emodinamica sistemica con comparsa di una sintomatologia significativa (astenia, lipotimia, sincope, angina). Quando necessaria, l'unico trattamento efficace è rappresentato dall'impianto di un pacemaker, mono- o bi-camerale, la cui funzione è quella di sostituire le fisiologiche modalità di attivazione elettrica, e successiva contrazione, del muscolo cardiaco. Nella Figura 1.3 è riportato un esempio di scelta di un pacemaker in presenza di blocco atrioventricolare.

Tabella 1.1 – Farmaci per il trattamento delle aritmie

Aritmia	Meccanismo	Terapia	Effetti collaterali
Tachicardia sinusale	Esaltato automatismo nodo del seno	ev: β -bloccante	Ipotensione, blocco AV avanzato
Tachicardia atriale ectopica	Automatismo anomalo	per os: β -bloccante, verapamil, diltiazem (I scelta) ev: amiodarone (II scelta)	Ipotensione, blocco AV avanzato Allungamento intervallo QT e aritmie ventricolari (monitorare 24-36 ore)
Tachicardia AV nodale	Macrorientro che coinvolge atrio, nodo AV e ventricolo	ev: adenosina (I scelta) ev: β -bloccante, verapamil, diltiazem (in assenza di pre-eccitazione) ev: flecaïnide (in assenza di cardiopatie strutturali) ev: amiodarone (II scelta)	Dolore toracico oppressivo Ipotensione, blocco AV avanzato Ritardo di conduzione intraventricolare (monitorare alcune ore) Allungamento intervallo QT e aritmie ventricolari (monitorare 24-36 ore)
Tachicardia reciprocante	Macrorientro che coinvolge atrio, nodo AV, fascio di Kent e ventricolo	ev: stimolazione transesofagea (overdrive, burst) ev: adenosina β -bloccante, verapamil, diltiazem ev: flecaïnide, propafenone (in assenza di cardiopatie strutturali) ev: stimolazione transesofagea (overdrive, burst)	Dolore toracico oppressivo Ipotensione, blocco AV avanzato Ritardo di conduzione intraventricolare (monitorare alcune ore)
Flutter atriale tipico	Macrorientro in tessuto atriale	Cardioversione elettrica, stimolazione transesofagea (overdrive, stimolo singolo sincronizzato) ev: ibutilide	Allungamento intervallo QT e aritmie ventricolari (pericoloso se presente ipo-kaliemia)

seguito

Aritmia	Meccanismo	Terapia	Effetti collaterali
		<i>Controllo del ritmo</i> ev: β-bloccante, verapamil, diltiazem (in assenza di pre-eccitazione) (l scelta) Amiodarone (l scelta)	Ipotensione, blocco AV avanzato
Fibrillazione atriale	Multipli	ev: flecainide, propafenone (in assenza di cardiopatie strutturali) ev: amiodarone (l scelta)	Allungamento intervallo QT e aritmie ventricolari (monitorare 24-36 ore) Ritardo di conduzione intraventricolare (monitorare alcune ore) Allungamento intervallo QT e aritmie ventricolari (monitorare 24-36 ore)
Tachicardia ventricolare monomorfa	Macrorientro intramiocardico	ev: procainamide in assenza di infarto, cardiomiopatie ev: lidocaina da preferire se c'è ischemia	Ipotensione, fibrillazione ventricolare, torsione di punta Vertigini, parestesie, confusione, delirio, stupor, coma, convulsioni
Tachicardia ventricolare fascicolare	Rientro intrafascicolare	ev: verapamil	Ipotensione, blocco AV avanzato
Torsione di punta	Post-potenziali precoci	ev: MgSO ₄ Pacing temporaneo associato a β-bloccante	Ipotensione, bradicardia, depressione respiratoria
Tachicardia ventricolare polimorfa	Post-potenziali tardivi	ev: lidocaina (in presenza di ischemia) β-bloccante: propranololo, metoprololo	Vertigini, parestesie, confusione, delirio, stupor, coma, convulsioni Ipotensione, blocco AV avanzato

β-bloccante: propranololo 0,25-0,5 mg/5 min; metoprololo 5 mg ev sino a massimo 20 mg; verapamil (5-10 mg/1-2 min); diltiazem (0,25 mg/kg/2 minuti, seconda dose di 0,35 mg/kg/2 min) (l scelta).

Amiodarone (15 mg/min × 10 min, 1 mg/min × 3 h); adenosina (6 mg/rapidamente, seguiti da 12 mg); flecainide (2 mg/kg/10 min), propafenone (1-2 mg/kg/10 min); ibutilide (1 mg/10 min); procainamide (boli 50 mg/min × 5 min sino a 1 g); lidocaina (1-1,5 mg/kg ev + 0,5-0,7 mg/kg sino a 3 mg/kg); MgSO₄ 1-2 g /1-2 min (diluito in soluzione glucosata).

Box 1.4 – Classificazione delle aritmie ipocinetiche

- Bradicardia sinusale
- Aritmia sinusale
 - Respiratoria
 - Non respiratoria
- Blocchi seno-atriali
 - I grado
 - II grado (Wencheback, Mobitz, avanzato)
 - III grado
- Blocchi atrioventricolari
 - I grado
 - II grado (Wencheback, Mobitz, avanzato)
 - III grado
- Dissociazione ventricolo-atriale

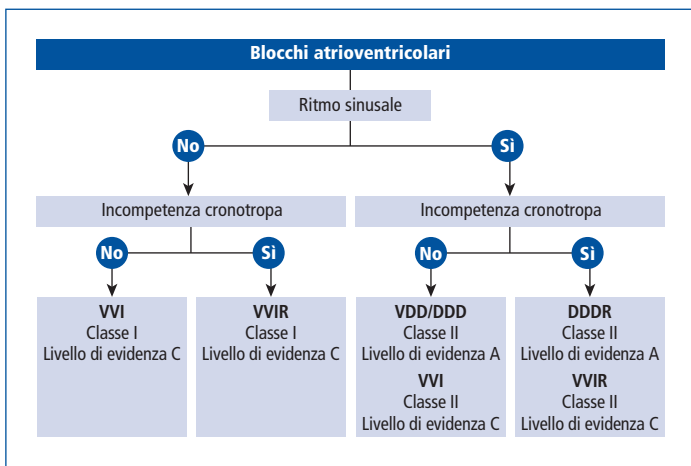


Figura 1.3. Algoritmo di scelta di un pacemaker in presenza di blocco atrioventricolare.

Box 1.5 – Codice dei pacemaker a 3 lettere

PRIMA LETTERA	SECONDA LETTERA	TERZA LETTERA
Camera stimolata	Camera sentita	Modo di risposta
	0 = niente sensing	0 = nessuna risposta
V = ventricolo	V = ventricolo	I = inibito
A = atrio	A = atrio	T = guidato
D = doppia (atrio e ventricolo)	D = doppia (atrio e ventricolo)	

L'identificazione dei pacemaker riconosce una nomenclatura internazionale rappresentata da codici occupanti precise posizioni nell'acronimo identificativo (Box 1.5).

LETTURE CONSIGLIATE

- Brugada J, Katritsis D, Arbelo E, et al. 2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia. *Eur Heart J.* 2019;00:1-65.
- Haugaa KH, Dan GA, Iliodromitis K, Lenarczyk R, et al. Management of patients with ventricular arrhythmias and prevention of sudden cardiac death-translating guidelines into practice:results of the European Heart Rhythm Association survey. *Europace* 2018;20:f249-f253.
- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2020;00: 1-125.
- Page RL, Joglar JA, Caldwell MA, et al. 2015 ACC/AHA/HRS Guideline for the management of adult patients with supraventricular tachycardia: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67:e27-e115.
- Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart. J* 2015;36:2793-2867.

SCOMPENSO CARDIACO

Lo scompenso cardiaco (SC) è una sindrome caratterizzata da un insieme di segni e sintomi derivanti dall'incapacità del cuore di soddisfare i fabbisogni metabolici dei tessuti.

La prevalenza è di circa l'1-2% nella popolazione adulta dei Paesi industrializzati e aumenta, in maniera esponenziale, con l'età, si da raggiungere la prevalenza $\geq 10\%$ nei pazienti con età maggiore di 70 anni. È gravato da un'elevata mortalità, soprattutto, in classe NYHA III-IV (50% a 2 anni). Lo SC viene usualmente suddiviso in tre fenotipi sulla base della frazione d'eiezione (FE):

- SC a FE ridotta (<40%); si riferisce ai pazienti con significativa riduzione della funzione sistolica del ventricolo sinistro. Nella terminologia anglosassone viene indicato con HF_rEF.
- SC a FE intermedia (41-49%); si riferisce a pazienti con FE parzialmente ridotta, che beneficiano della stessa terapia consigliata per lo HF_rEF. Questo fenotipo viene indicato come HF_mEF.
- SC a FE preservata (>50%); si riferisce a pazienti con segni e sintomi di SC ed evidenza strutturale e/o funzionale di anomalie cardiache e/o aumento dei livelli di peptidi natriuretici, con FE preservata. Tale fenotipo viene indicato come HF_pEF.

BASI FISIOPATOLOGICHE DELLA TERAPIA

Lo SC è una patologia progressiva che rappresenta il risultato finale dei processi di rimodellamento miocardico, conseguenti a un danno iniziale, che portano alla riduzione della capacità contrattile del muscolo cardiaco (Figura 1.4).

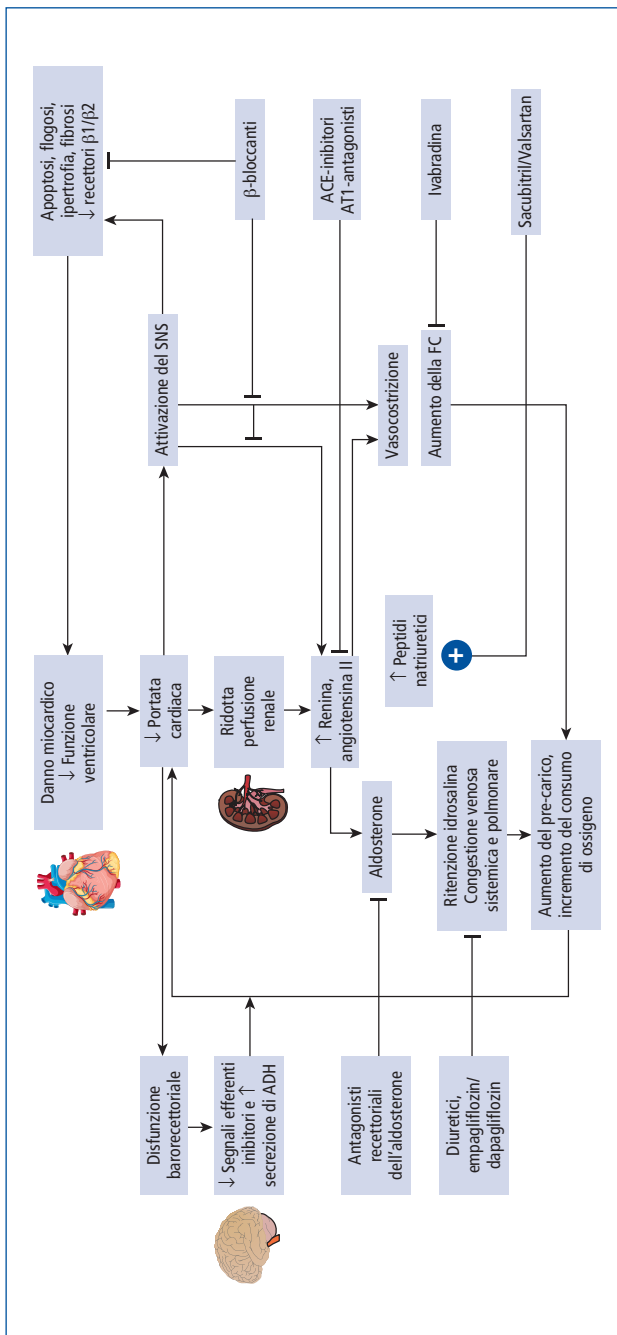


Figura 1.4. Sono schematicamente rappresentati i principali meccanismi fisiopatologici responsabili della comparsa e della progressione dell'insufficienza cardiaca congestizia. È, altresì, riportata la sede d'azione specifica dei farmaci impiegati nel trattamento dello scompenso cardiaco. ACE, enzima di conversione dell'angiotensina; ADH, ormone antidiuretico; FC, frequenza cardiaca; SNS, sistema nervoso simpatico.

Il danno miocardico può progredire fino alla disfunzione ventricolare sinistra, caratterizzata da un aumento del volume telediastolico e una riduzione della portata cardiaca, dapprima durante lo sforzo e, poi, anche a riposo. La riduzione della portata cardiaca porta all'attivazione di una serie di meccanismi neuroormonali compensatori responsabili della comparsa dei principali sintomi e segni dello SC (dispnea da sforzo e a riposo, ortopnea, cardiopalmo, epatomegalia dolente, edemi declivi). I due sistemi fondamentali che si attivano precocemente sono il sistema renina-angiotensina-aldosterone (SRAA) e il sistema nervoso simpatico (SNS). La progressiva attivazione del SRAA, legato alla riduzione del flusso renale, contribuisce a ripristinare, almeno parzialmente, l'equilibrio emodinamico attraverso meccanismi vasocostrittori e di ritenzione idrosalina. L'attivazione del SNS determina a livello renale un maggiore rilascio di renina e, quindi, di angiotensina II e aldosterone; inoltre, comporta un aumento diretto delle resistenze vascolari periferiche e della frequenza cardiaca con aumentato consumo miocardico di ossigeno. Pertanto, questi stessi meccanismi di compenso contribuiscono alla progressione dell'insufficienza cardiaca attraverso l'aumento di ipertrofia e fibrosi miocardica. Infine, la riduzione della portata cardiaca comporta un minore stimolo dei barocettori ad alta pressione del ventricolo sinistro, con conseguente generazione di segnali che stimolano i centri cardioregolatori a livello cerebrale e rilascio di ormone antidiuretico (ADH) dall'ipofisi posteriore. L'ADH esplica la sua azione mediante la stimolazione della vasocostrizione e il riassorbimento di acqua libera, contribuendo alla congestione venosa e all'iponatriemia. Il sistema dei peptidi natriuretici è, invece, un sistema controregolatore che ha effetti positivi nei pazienti con SC. Essi sono prodotti dai cardiomiociti, in risposta allo stress di parete, ed esercitano un'azione vasodilatatrice e diuretica, partecipando a un complesso sistema di regolazione del tono vasomotorio e dell'equilibrio idrosalino in antagonismo funzionale con il SRAA. Le cellule miocardiche producono un precursore, detto pro-BNP, che in seguito è scisso nella componente attiva, il BNP (peptide natriuretico di tipo B), e in un frammento inattivo detto NTpro-BNP. Il BNP è rapidamente degradato in circolo da diverse peptidasi, tra cui la neprilisina, un'endopeptidasi neutra che degrada anche altri peptidi vasoattivi come la bradichinina.

I suddetti meccanismi fisiopatologici giustificano l'importanza del trattamento farmacologico dello SC mediante l'uso di farmaci capaci di modulare questi sistemi: ACE-inibitori, sartani, β -bloccanti, antagonisti recettoriali dell'aldosterone, antagonisti del recettore della neprilisina e del recettore dell'angiotensina (ARNI; disponibile l'associazione sacubitril/valsartan, che sfrutta l'inibizione della neprilisina), e gli inibitori del co-transportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2-i; empagliflozin e dapagliflozin). L'inibizione della neprilisina, a opera del metabolita attivo di sacubitril (LBQ657), aumenta i livelli di BNP, riducendo di fatto la vasocostrizione, la ritenzione di sodio e il rimodellamento cardiaco maladattativo. A ciò si aggiungono gli effetti positivi del bloccante del recettore dell'angiotensina II di tipo 1 (AT1).

PRINCIPI DI TERAPIA

Gli schemi terapeutici sono elencati nella Tabella 1.2.

Tabella 1.2 – Schemi di terapia per il trattamento dello scompenso cardiaco cronico

	Dose inizio	Dose massima
ACE-INIBITORI		
Captopril ^a	6,25 mg 3 volte/die	50 mg 3 volte/die
Enalapril	2,5 mg 2 volte/die	10-20 mg 2 volte/die
Lisinopril ^b	2,5-5 mg 2 volte/die	20-35 mg/die
Ramipril	1,25 mg 2 volte/die	5 mg 2 volte/die
Trandolapril ^a	0,5 mg/die	4 mg/die
β-BLOCCANTI		
Bisoprololo	1,25 mg/die	10 mg/die
Carvedilolo	3,125 mg 2 volte/die	25-50 mg 2 volte/die
Metoprololo succinato (CR/XL)	12,5-25 mg/die	200 mg/die
Nebivololo ^c	1,25 mg/die	10 mg/die
BLOCCANTI DEI RECETTORI DELL'ANGIOTENSINA II		
Candesartan	4 o 8 mg/die	32 mg/die
Valsartan	40 mg 2 volte/die	160 mg 2 volte/die
Losartan ^{b,c}	50 mg/die	150 mg/die
ANTAGONISTI RECETTORIALI DELL'ALDOSTERONE		
Eplerenone	25 mg/die	50 mg/die
Spironolattone	25 mg/die	25-50 mg/die
DIURETICI		
Furosemide	20-40 mg/die o 2 volte/die	400 mg/die
Torsemide	10-20 mg/die o 2 volte/die	200 mg/die
Idroclorotiazide	25 mg/die	100 mg/die
Metolazone	2,5-5 mg/die o 2 volte/die	20 mg/die
TERAPIE AGGIUNTIVE		
Digossina ^d	0,125 mg/die	
Ivabradina ^e	5 mg 2 volte/die	7,5 mg 2 volte/die
INIBITORI DEL RECETTORE DELL'ANGIOTENSINA E DELLA NEPRILISINA		
LCZ696 (sacubitril + valsartan) ^f	24 mg/26 mg 2 volte/die	97-103 mg 2 volte/die
INIBITORI DEL CO-TRASPORTATORE SODIO-GLUCOSIO		
Empagliflozin ^g	10 mg 1 volta/die	10 mg 1 volta/die
Dapagliflozin ^h	10 mg 1 volta/die	10 mg 1 volta/die

^aACE-inibitore la cui dose target deriva da trial sul post-infarto miocardico.

^bFarmaci per i quali la dose più alta ha dimostrato di ridurre morbilità e mortalità ma per i quali non ci sono sostanziali trial randomizzati placebo-controllati; la dose ottimale è incerta.

^cIndica un trattamento che non ha mostrato di ridurre la mortalità cardiovascolare o per tutte le cause in pazienti con scompenso cardiaco (SC) o dopo infarto miocardico acuto (o hanno mostrato di non essere inferiori al farmaco comparatore).

^dLa digossina può essere utilizzata per controllare la frequenza ventricolare in pazienti con fibrillazione atriale di solito associata al β-bloccante.

seguito

^ePazienti in NYHA II-IV in ritmo sinusale con frequenza cardiaca >70 bpm in associazione alla terapia convenzionale o in cui il β -bloccante non è tollerato o è controindicato, la titolazione o la riduzione della dose deve essere effettuata sulla base della frequenza cardiaca a riposo.

^fSacubitril/valsartan nello studio Paradigm-HF (Mc Murray et al. *Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. N Engl J Med.* 2014;371:993-1004) ha dimostrato di essere superiore all'enalapril nel ridurre il rischio di morte e ospedalizzazione per SC. Il farmaco è indicato nel trattamento dello SC a frazione di eiezione (FE) ridotta in pazienti che rimangono sintomatici nonostante l'ottimizzazione della terapia medica e che incontrano i criteri dello studio Paradigm-HF: pazienti con SC sintomatico, FE $\leq 35\%$, BNP ≥ 150 pg/mL o NT-proBNP ≥ 600 pg/mL, eGFR ≥ 30 mL/min/1,73 m². La sospensione dell'ACE-inibitore deve essere effettuata almeno 36 ore prima.

^gEmpagliflozin nello studio EMPEROR-reduced si è dimostrato efficace nel ridurre le ospedalizzazioni per scompenso cardiaco e nel rallentare la progressione del danno renale in pazienti con scompenso cardiaco a frazione d'eiezione ridotta, indipendentemente dalla presenza di diabete.

^hDapagliflozin nello studio DAPA-HF si è dimostrato efficace nel ridurre le ospedalizzazioni per scompenso cardiaco e la mortalità per tutte le cause in pazienti con scompenso cardiaco a frazione d'eiezione ridotta, indipendentemente dalla presenza di diabete.

Terapia dello HF_rEF

La modulazione del SRAA e del SNS con ACE-i o ARNI, β -bloccanti, e antagonisti recettoriali dell'aldosterone migliorano la sopravvivenza, riducono il rischio di ospedalizzazione per SC, e riducono i sintomi nei pazienti con HF_rEF. La triade ACE-i/ARNI, β -bloccante, e antagonista recettoriale dell'aldosterone rappresentano la pietra miliare della terapia in questo fenotipo, salvo controindicazione o intolleranza ai suddetti farmaci. Gli ARNI sono raccomandati in sostituzione agli ACE-i nei pazienti che permangono sintomatici dopo terapia con ACE-i, β -bloccante e antagonista recettoriale dell'aldosterone; tuttavia, gli ARNI possono essere considerati come terapia di prima linea al posto degli ACE-i. Gli SGLT2-i dapagliflozin ed empagliflozin sono raccomandati per tutti i pazienti con HF_rEF già trattati con ACE-i/ARNI, β -bloccanti e antagonisti recettoriali dell'aldosterone, indipendentemente dalla presenza di diabete. Tali farmaci si sono dimostrati efficaci nel ridurre il rischio di morte cardiovascolare e di ospedalizzazione per SC.

Terapia dello HF_mEF

Analogamente a quanto accade per le altre forme di SC, anche per quello con frazione d'eiezione intermedia, i diuretici sono indicati per migliorare i segni e i sintomi di malattia. Gli ACE-i, i sartani, i β -bloccanti, i mineralcorticoidi e gli ARNI possono essere utilizzati in questa categoria di pazienti per ridurre il rischio di ospedalizzazione e di morte.

Terapia dello HF_pEF

Al momento nessun trattamento farmacologico si è dimostrato efficace nel ridurre significativamente la mortalità e la morbilità dei pazienti con HF_pEF. Tuttavia, i recenti dati ottenuti con l'utilizzo dell'empagliflozin nei pazienti con HF_pEF e quelli attesi a breve con il dapagliflozin, lasciano ipotizzare una futura indicazione di queste molecole anche nei pazienti con frazione d'eiezione preservata. Inoltre, recentemente, la FDA ha approvato l'utilizzo di sacubitril/valsartan nei pazienti con "frazione d'eiezione inferiore alla norma". Pertanto, in

assenza di farmaci in grado di modificare il decorso dello HFpEF, il trattamento dovrebbe essere mirato alla riduzione dei sintomi con la terapia diuretica (sono da preferire i diuretici dell'ansa). In questa categoria di pazienti, inoltre, è fondamentale riconoscere e trattare i sottostanti fattori di rischio cardiovascolare.

PRECAUZIONI D'USO

ACE-inibitori

Effetti collaterali: tosse secca, iperkaliemia, insufficienza renale, vertigini, astenia, ipotensione alla prima dose (specialmente nei pazienti con ipertensione severa), tachicardia, angioedema, eruzioni maculopapulose, disgeusia, neutropenia, disordini del sonno, dolore toracico, cefalea, disturbi gastrointestinali, spasmi muscolari, mialgie.

Interazioni: antiacidi (riducono l'assorbimento degli ACE-inibitori), farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) e acido acetilsalicilico (possibile riduzione dell'effetto degli ACE-inibitori da ridotta sintesi di prostaglandine e possibile insufficienza renale acuta), diuretici risparmiatori di potassio (possibile aggravamento dell'iperkaliemia), digossina (aumento delle concentrazioni sieriche), litio (aumento delle concentrazioni sieriche), vasodilatatori (amplificazione dell'effetto vasodilatante), immunosoppressori (possibili discrasie ematiche in pazienti con insufficienza renale), probenecid (aumento delle concentrazioni ematiche degli ACE-inibitori).

Controindicazioni: riscontro anamnestico di angioedema, trattamenti extracorporei che portano il sangue a contatto con superfici caricate negativamente (dialisi, emofiltrazione con membrane ad alto flusso, aferesi delle lipoproteine a bassa densità per mezzo di destrano solfato), stenosi bilaterale significativa dell'arteria renale o stenosi unilaterale in pazienti con rene unico funzionante, secondo e terzo trimestre di gravidanza, ipotensione o instabilità emodinamica, terapia concomitante con aliskiren in pazienti diabetici o con clearance della creatinina <60 mL/min, stenosi aortica o ostruzione del tratto di efflusso.

β -bloccanti

Effetti collaterali: eccessiva bradicardia, peggioramento iniziale dell'insufficienza cardiaca, ipotensione, astenia, vasocostrizione periferica, broncospasmo (nei pazienti con asma bronchiale solo teorico con i β 1 selettivi), crampi muscolari, disturbi gastrointestinali, disturbi del sonno, calo del desiderio sessuale, impotenza, aumento degli enzimi epatici, capogiri, cefalea.

Interazioni: calcio-antagonisti tipo verapamil e diltiazem (riduzione della contrattilità miocardica ed effetti negativi sulla conduzione atrioventricolare), farmaci antiaritmici di classe I (potenziamento dell'effetto sul tempo di conduzione atrioventricolare, aumento dell'effetto inotropo negativo), farmaci antipertensivi che agiscono centralmente come clonidina (peggioreamento dell'insufficienza cardiaca da riduzione del tono simpatico centrale, β -bloccanti topici (possibile effetto additivo), farmaci parasimpaticomimetici (aumento del rischio di bradicardia severa), insulina e ipoglicemizzanti orali (aumento dell'effetto ipoglicemizzante), anestetici generali (aumento del rischio di ipotensione), digitale (riduzione della frequenza cardiaca, aumento del tempo di conduzione atrioventricolare), FANS (riduzione dell'effetto dei β -bloccanti), isoprenalina e dobutamina (riduzione dell'effetto di tali farmaci), floctafenina (inibizione delle azioni compensatorie cardiovascolari associate all'ipotensione o allo shock indotti dalla floctafenina), sultopride (aumentato

rischio di aritmie ventricolari), inibitori delle monoamino-ossidasi (a esclusione degli inibitori delle monoamino-ossidasi tipo B (IMAO-B).

Controindicazioni: insufficienza cardiaca acuta o durante episodi di insufficienza cardiaca non compensata che richiede terapia inotropica endovenosa, shock cardiogeno, blocco atrioventricolare di II o III grado (in assenza di pacemaker), sindrome del nodo del seno, blocco seno-atriale, bradicardia (<50 bpm) sintomatica prima dell'inizio della terapia, ipotensione sintomatica, asma bronchiale grave o malattia polmonare cronica ostruttiva grave, forme gravi di arteriopatia obliterante periferica o di sindrome di Raynaud, feocromocitoma non trattato, combinazioni di floctafenina e sultopride, psoriasi anamnestica o in corso.

Bloccanti recettoriali dell'angiotensina II

Effetti collaterali: vertigini, ipotensione, oliguria, insufficienza renale acuta, iperkaliemia, infezioni delle alte vie respiratorie, cefalea, astenia, tosse.

Interazioni: diuretici risparmiatori di potassio (aumentato rischio di iperkaliemia), ACE-inibitori (inibizione dell'escrezione renale), FANS (riduzione dell'effetto antipertensivo), litio (aumento della concentrazione sierica).

Controindicazioni: secondo e terzo trimestre di gravidanza, grave insufficienza epatica e/o colestasi.

ARNI (sacubitril/valsartan)

Effetti collaterali: compromissione renale, iperkaliemia, ipotensione, angioedema, anemia, vertigini, lipotimia, sincope, ipotensione ortostatica, astenia, tosse, cefalea, disturbi gastrointestinali, eruzione cutanea.

Interazioni con conseguente controindicazione: ACE-inibitori (l'inibizione concomitante della neprilisina e dell'ACE può aumentare il rischio di angioedema); sacubitril/valsartan non deve essere iniziato fino a 36 ore dopo l'assunzione dell'ultima dose della terapia con ACE-inibitore; aliskiren (la combinazione è potenzialmente associata a una maggiore frequenza di ipotensione, iperkaliemia e diminuzione della funzione renale, inclusa l'insufficienza renale acuta); sartani.

Interazioni che richiedono precauzioni: substrati di OATP1B1 e OATP1B3 (es. statine); dati in vitro indicano che sacubitril inibisce i trasportatori OATP1B1 e OATP1B3 e può aumentare l'esposizione sistemica dei loro substrati come le statine; inibitori della fosfodiesterasi 5 incluso sildenafil (possibile ipotensione). L'uso concomitante di diuretici risparmiatori di potassio (triamterene, amiloride), di antagonisti dei mineralcorticoidi (es. spironolattone, eplerenone), di integratori del potassio, sostituti del sale contenenti potassio o altri agenti (come eparina) può portare ad aumenti del potassio e della creatinina sierica. Si raccomanda il monitoraggio del potassio sierico se sacubitril/valsartan è co-somministrato con questi agenti. FANS, inclusi gli inibitori selettivi della ciclossigenasi-2 (COX-2): in pazienti anziani, in pazienti volume-depleti (inclusi quelli in terapia con diuretici) o in pazienti con funzione renale compromessa, l'uso concomitante di sacubitril/valsartan e FANS può portare a un aumento del rischio di peggioramento della funzione renale. L'associazione con litio non è raccomandata poiché non studiata; se l'uso dell'associazione risultasse necessario, si raccomanda un monitoraggio accurato dei livelli sierici di litio. Poiché il metabolita attivo di sacubitril (LBQ657) e valsartan sono substrati di OATP1B1, OATP1B3, OAT1 e OAT3, valsartan è anche substrato di

MRP2. Pertanto, la co-somministrazione di *Entresto* con inibitori di OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (es. rifampicina, ciclosporina), OAT1 (es. tenofovir, cidofovir) o di MRP2 (es. ritonavir) può incrementare l'esposizione sistemica di LBQ657 o di valsartan. Si deve prestare molta attenzione quando si inizia o si termina il trattamento concomitante con questi farmaci. La co-somministrazione di sacubitril/valsartan con metformina ha ridotto sia la concentrazione massima (C_{max}) sia l'area sotto la curva (AUC) di metformina del 23%.

Controindicazioni: uso concomitante di ACE-inibitori, storia nota di angioedema correlato a precedente terapia con ACE-inibitore o sartano; angioedema ereditario o idiopatico; secondo e terzo trimestre di gravidanza, grave insufficienza epatica, cirrosi biliare o colestasi. Nei pazienti con moderata compromissione renale (eGFR 30-60 mL/min/1,73 m²), considerare una dose iniziale di 24 mg/26 mg 2 volte al giorno. Poiché c'è un'esperienza clinica molto limitata in pazienti con grave compromissione renale (eGFR <30 mL/min/1,73 m²), il farmaco va utilizzato con cautela e si raccomanda una dose iniziale di 24-26 mg 2 volte al giorno.

SGLT2-i (empagliflozin, dapagliflozin)

Effetti collaterali: infezioni fungine ricorrenti a carico dei genitali (soprattutto nelle donne), aumento della minzione, deplezione di volume, aumento della creatinemia/riduzione della velocità di filtrazione glomerulare, ipotensione, aumento dei lipidi sierici, aumento dell'ematocrito, ipoglicemia (nei pazienti già in terapia con metformina, sulfaniluree o insulina).

Interazioni: diuretici (gli SGLT2-i possono aumentare l'effetto dei diuretici tiazidici e di quelli dell'ansa), insulina e sulfaniluree (aumento del rischio di ipoglicemie), probenecid e gemfibrozil (aumento clinicamente rilevante delle concentrazioni degli SGLT2-i), digossina (aumento non clinicamente significativo delle concentrazioni della digossina), simvastatina (aumento del 19% dell'AUC della simvastatina, dimostrato solo con il dapagliflozin).

Controindicazioni: chetoacidosi, ricovero per interventi chirurgici maggiori o per gravi malattie acute, velocità di filtrazione glomerulare stimata inferiore a 20 mL/min/1,73 m² (empagliflozin) o inferiore a 30 mL/min/1,73 m² (dapagliflozin), grave compromissione epatica, età >85 anni, patologie ereditarie causanti intolleranza al galattosio, deficit totale di lattasi, malassorbimento di glucosio-galattosio, gravidanza e allattamento.

Antagonisti recettoriali dell'aldosterone

Effetti collaterali: iperkaliemia, acidosi metabolica nei pazienti cirrotici, disfunzione erettile, riduzione della libido, irsutismo, ginecomastia dolente, alterazioni vocali.

Interazioni: FANS (riducono l'effetto degli antagonisti recettoriali dell'aldosterone), carbenoxolone (compromissione dell'attività farmacologica), liquirizia (riduzione dell'attività degli antagonisti recettoriali dell'aldosterone), litio (aumentato rischio di tossicità), norepinefrina (ridotta risposta vascolare durante anestesia), digossina (aumento dei livelli sierici), tacrolimus e ciclosporina (aumento del rischio di iperkaliemia da peggioramento della compromissione renale), trimetoprim (aumentato rischio di iperkaliemia), α 1-bloccanti (aumento del rischio ipotensivo e/o ipotensione posturale), glucocorticoidi (aumento della ritenzione idrosalina), ketoconazolo e claritromicina (aumento esponenziale delle concentrazioni ematiche).

di antagonisti recettoriali dell'aldosterone), eritromicina, amiodarone, diltiazem, verapamil, fluconazolo (aumento moderato delle concentrazioni ematiche di antagonisti recettoriali dell'aldosterone), rifampicina (riduzione moderata dell'effetto degli antagonisti recettoriali dell'aldosterone).

Controindicazioni: clearance della creatinina inferiore a 30 mL/min, insufficienza renale acuta o anuria, iperkaliemia, iponatriemia severa, ipovolemia, disidratazione, insufficienza epatica grave, terapia concomitante con inibitori potenti del citocromo CYP3A4 (ketoconazolo, itraconazolo, ritonavir, nelfinavir, claritromicina, telitromicina, nefazadone), terapia concomitante con rifampicina A, litio, ciclosporina, tacrolimus, carbamazepina, fenitoina, fenobarbitale, erba di S. Giovanni (uso non raccomandato).

Diuretici

Effetti collaterali dei diuretici dell'ansa: deplezione di volume, ipokaliemia, iponatriemia, ipocalcemia, ipomagnesemia, alcalosi ipocloremica, ototosicità (in seguito a somministrazioni ev rapide), iperuricemia, iperglicemia, aumento del colesterolo LDL, riduzione del colesterolo HDL.

Effetti collaterali dei diuretici tiazidici: ipokaliemia (dose-dipendente), disfunzione erettile, iperglicemia (dose-dipendente), ipercolesterolemia e ipertrigliceridemia, ipomagnesemia (soprattutto nei pazienti anziani).

Interazioni dei diuretici dell'ansa: aminoglicosidi (sinergismo di ototosicità), anticoagulanti (potenziamento dell'azione anticoagulante), glicosidi digitalici (aumento delle aritmie), litio (aumento dei livelli plasmatici), propranololo (aumento dei livelli plasmatici), sulfaniluree (riduzione dei livelli plasmatici), cisplatino (sinergismo di ototosicità), FANS (ridotta attività dei diuretici), diuretici tiazidici (potenziamento della diuresi), amfotericina B (nefrotossicità e squilibrio elettrolitico), corticosteroidi (aumentato rischio di ipokaliemia).

Interazioni dei diuretici tiazidici: anticoagulanti (riduzione dell'effetto), uricosurici (riduzione dell'effetto), insulina (riduzione dell'effetto), litio (aumento dei livelli plasmatici), glicosidi digitalici (aumento dei livelli plasmatici), diuretici dell'ansa (aumento dei livelli plasmatici), FANS (riduzione dell'efficacia dei diuretici tiazidici), agenti che sequestrano gli acidi biliari (riduzione dell'assorbimento dei tiazidici), metenamina (riduzione dell'efficacia dei diuretici tiazidici per alcalinizzazione dell'urina), chinidina (aumento del rischio di torsione di punta), vitamina D (potenziamento dell'effetto).

Controindicazioni dei diuretici dell'ansa: ipersensibilità ai sulfamidici o alle sulfaniluree (possibile sensibilità crociata), insufficienza renale anurica, ipokaliemia, iponatriemia.

Controindicazioni dei diuretici tiazidici: ipersensibilità ai sulfamidici o alle sulfaniluree (possibile sensibilità crociata).

Digossina

Effetti collaterali: disturbi a carico del sistema nervoso centrale, vertigini, disturbi visivi (visione offuscata o gialla), aritmie, disturbi dell'eccito-conduzione (extrasistolia ventricolare, prolungamento dell'intervallo PR, bradicardia sinusale), disturbi gastrointestinali, eruzioni cutanee a carattere orticarioide o scarlattiniforme, marcata eosinofilia.

Interazioni: β -bloccanti (aumento del tempo di conduzione atrioventricolare), diuretici (possibile insufficienza renale), suxametonio (aumento della suscettibilità agli effetti dell'iperkaliemia), calcio per via endovenosa (aritmie gravi),

lapatinib (aumento della digossinemia), bupropione (aumento dell'escrezione renale di digossina), simpaticomimetici (aumentato rischio di aritmie cardiache). I livelli sierici di digossina possono essere aumentati dalla somministrazione concomitante di: amiodarone, flecainide, prazosina, propafenone, chinidina, spironolattone, macrolidi, tetraciline, gentamicina, itraconazolo, chinina trimetoprim, alprazolam, indometacina e propantelina, nefazodone, atorvastatina, ciclosporina, esoprostenolo, tolvaptan e conivaptan, carvedilolo, ritonavir, taleprevir, dronedarone, ranolazina, telmisartan, lapatinib e ticagrelor. I livelli sierici di digossina possono essere ridotti dalla somministrazione concomitante di: antiacidi, caolino-pectina, acarbosio, alcuni lassativi di volume, neomicina, penicillamina, rifampicina, metoclopramide, sulfasalazina, adrenalina, salbutamolo, colestiramina, fenitoina, bupropione e nutrizione enterale suppletiva, preparazioni a base di *Hypericum perforatum*.

Controindicazioni: blocco atrioventricolare completo intermittente, blocco atrioventricolare di II grado, aritmie causate da glicosidi cardioattivi, aritmie sopraventricolari, presenza di vie accessorie, tachicardia ventricolare, fibrillazione ventricolare, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva.

Tossicità: i pazienti con concentrazioni sieriche di digossina >1 ng/mL hanno presentato un'incidenza più alta di morbilità e mortalità negli studi clinici, ma la tossicità si associa a concentrazioni sieriche >2 ng/mL. I sintomi e i segni della tossicità sono generalmente simili agli effetti indesiderati, ma possono essere più frequenti e più gravi.

Ivabradina

Effetti collaterali: cefalea (solitamente scompare dopo 4 settimane di trattamento), fosfeni, visione sfocata, diplopia, bradicardia, blocco atrioventricolare di I grado, extrasistoli ventricolari, fibrillazione atriale, oscillazione dei valori della pressione arteriosa, disturbi gastrointestinali, crampi muscolari.

Interazioni: farmaci che prolungano l'intervallo QT (l'allungamento del QT potrebbe essere esacerbato dalla riduzione della frequenza cardiaca), diuretici tiazidici e dell'ansa (aumentato rischio di aritmie da ipokaliemia). Gli inibitori del CYP3A4 (ketoconazolo, itraconazolo, claritromicina, eritromicina, iosamicina, telitromicina, nelfinavir, ritonavir, nefazodone, diltiazem, verapamil, succo di pompelmo) aumentano la concentrazione plasmatica dell'ivabradina. Gli induttori del CYP3A4 (rifampicina, barbiturici, fenitoina, *Hypericum perforatum*) riducono la concentrazione ematica di ivabradina.

Controindicazioni: gravidanza, frequenza cardiaca inferiore a 70 bpm prima del trattamento, shock cardiogeno, infarto miocardico acuto, grave ipotensione (PA <90/50 mmHg), grave insufficienza epatica, sindrome del nodo del seno, blocco seno-atriale, insufficienza cardiaca acuta o instabile, portatori di pacemaker, angina instabile, blocco atrioventricolare di III grado, terapia concomitante con: ketoconazolo, itraconazolo, claritromicina, eritromicina, iosamicina, telitromicina, nelfinavir, ritonavir, nefazodone, verapamil, diltiazem.

Trattamento non farmacologico dello scompenso cardiaco

Nonostante l'ottimizzazione della terapia, la mortalità nei pazienti con SC cronico resta molto elevata, si da giustificare il ricorso a terapie alternative, soprattutto nelle fasi avanzate della malattia. Tra queste il trapianto cardiaco (vedi "Trapianto cardiaco") rimane il trattamento di scelta, ma la sua

applicazione estensiva contrasta innanzitutto con l'insufficienza di donatori e inoltre con problematiche sia organizzative, di non facile soluzione, sia di costi elevati. L'assistenza ventricolare meccanica, oltre che non applicabile in maniera estensiva, presenta anch'essa molte problematiche economico-gestionali, per cui l'interesse dei ricercatori si è rivolto verso la terapia elettrica, basata sull'impianto di sistemi di resincronizzazione cardiaca (CRT) e/o defibrillatore impiantabile (ICD). Il razionale dell'impiego della CRT è costituito dall'evidenza che nel cuore dei pazienti con SC sono presenti asincronie di contrazione meccanica a livelli multipli, condizionante il peggioramento dell'efficienza ventricolare sinistra e aumento della mortalità. Tale condizione, in genere, è associata ad anomalie di conduzione intraventricolare evidenziate all'elettrocardiogramma (ECG), in particolare il blocco di branca sinistra (QRS >120 msec), anche se l'ecocardiografia rappresenta la metodica principe per l'identificazione e la quantificazione dell'asinergia contrattile. L'impiego della stimolazione biventricolare è in grado di correggere l'asincronia contrattile con incremento della portata cardiaca, anche se limitata nel tempo (6-12 mesi), e attenuazione dell'attivazione neuroormonale.

Stante l'elevata frequenza di aritmie ventricolari e morte improvvisa nei pazienti con SC, l'impianto di un defibrillatore impiantabile (ICD) si è dimostrato efficace nel migliorare la sopravvivenza dei pazienti ad alto rischio, sia in prevenzione secondaria sia in prevenzione primaria, di morte improvvisa. Fondamentale, ovviamente, resta la selezione dei pazienti soprattutto per quanto attiene i criteri utilizzati per l'identificazione e la quantificazione dell'asincronia contrattile. Nella Figura 1.5 è riportato l'algoritmo terapeutico da utilizzare nei pazienti con SC cronico.

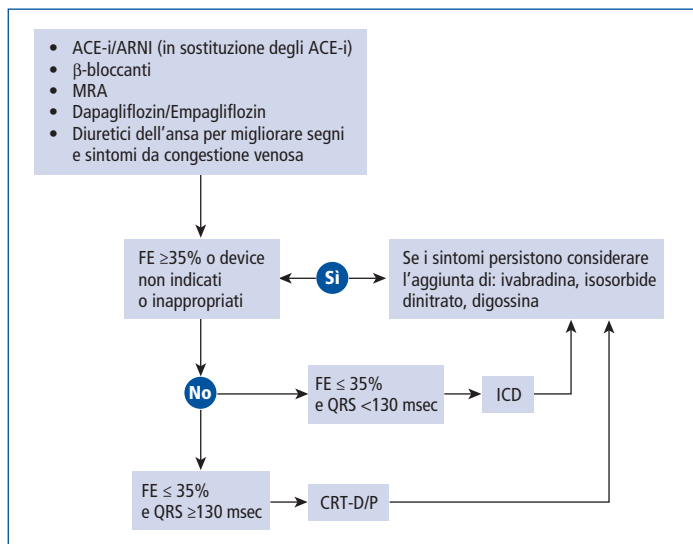


Figura 1.5. Algoritmo terapeutico per i pazienti con scompenso cardiaco cronico. ACE-i, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina; ARNI, inibitori del recettore dell'angiotensina e della neprilisin; CRT-D, terapia resincronizzante con defibrillatore; CRT-P, terapia resincronizzante con pace-maker; FE, frazione d'eiezione; ICD, defibrillatore impiantabile; MRA, antagonisti recettoriali dei mineralcorticoidi.

LETTURE CONSIGLIATE

McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2021;42(27):3599-3726.

SCOMPENSO CARDIACO ACUTO

Lo scompenso cardiaco (SC) acuto può manifestarsi *ex novo* in soggetti senza cardiopatia nota, oppure come un peggioramento improvviso di una forma cronica. Esso rappresenta una delle più frequenti cause di ricovero ospedaliero nei soggetti con età superiore di 65 anni, rappresentando un importante fattore di ri-ospedalizzazione (50% entro 12 mesi) e di mortalità (circa un terzo entro 1 anno). Può presentarsi quale complicanza di un quadro cardiologico di nuova insorgenza (sindromi coronariche acute, cardiomiopatie, tachiaritmie, valvulopatie ecc.) o più frequentemente come aggravamento di uno SC cronico. Lo SC acuto viene definito come la rapida insorgenza, o modificazione di sintomi e segni preesistenti, di incapacità del muscolo cardiaco di soddisfare le richieste metaboliche dell'organismo in condizioni di pressione di riempimento e ritorno venoso normali. La diagnosi viene supportata dall'esecuzione di esami strumentali (elettrocardiogramma, ecocardiogramma, Rx torace) e dosaggio del BNP ≥ 100 pg/mL o NT-proBNP ≥ 300 pg/mL). Le differenti presentazioni cliniche sono dipendenti dal quadro di congestione polmonare e da quello di perfusione tissutale (Figura 1.6).

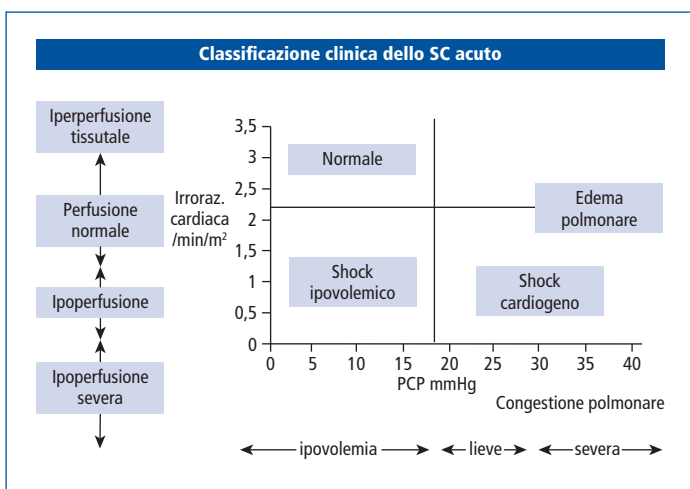


Figura 1.6. Criteri classificativi delle differenti presentazioni dello scompenso cardiaco acuto. Il grado di congestione polmonare e quello di perfusione tissutale consentono di definire le varie forme di presentazione clinica dello scompenso cardiaco acuto. PCP, pressione capillare polmonare.

BASI FISIOPATOLOGICHE DELLA TERAPIA

Le basi fisiopatologiche della terapia dello SC acuto dipendono dal quadro clinico di presentazione e mirano alla normalizzazione delle alterazioni emodinamiche che ne configurano la complessità clinica (Figura 1.7).

PRINCIPI DI TERAPIA

Fondamentalmente, i presidi terapeutici si basano su:

- controllo dello stato ansioso;
- normalizzazione della saturazione di O_2 ;
- riduzione della congestione polmonare e/o miglioramento dell'emodinamica sistemica (sindrome da bassa portata);
- controllo del ritmo cardiaco.

Stato ansioso

Per il controllo dello stato ansioso si può procedere come di seguito indicato:

- bolo endovenoso di 2,5-5 mg di morfina o suo analogo (se necessario, questo dosaggio può essere ripetuto);
- monitorare la respirazione;
- somministrare antiemetici se compare nausea.

Prestare particolare attenzione all'uso della morfina in presenza di:

- ipotensione;
- bradicardia, blocco atrioventricolare avanzato;
- $\uparrow CO_2$.

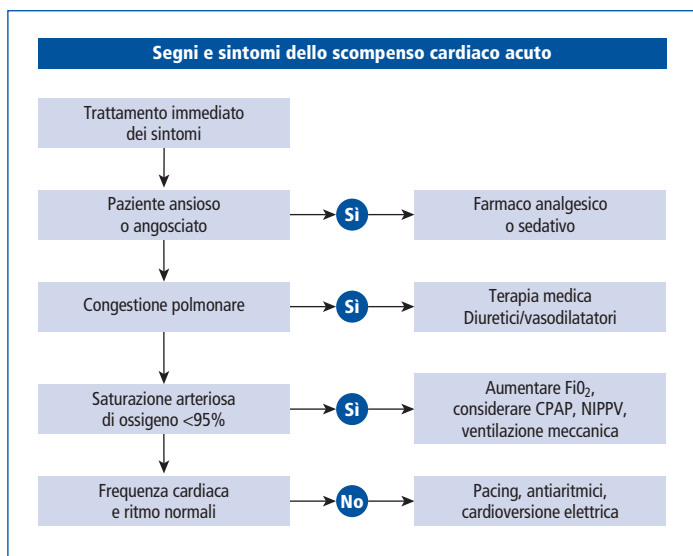


Figura 1.7. Algoritmo terapeutico da utilizzare in rapporto alla presentazione clinica dello scompenso cardiaco acuto. CPAP, pressione positiva continua; NIPPV, ventilazione non invasiva a pressione positiva intermittente.

Saturazione di O₂

La normalizzazione della saturazione di O₂ (<95%) si ottiene mediante la ventilazione non invasiva (NIV). Quest'ultima è una modalità di assistenza ventilatoria che non richiede l'intubazione endotracheale poiché utilizza una maschera facciale ben aderente. La NIV con pressione positiva di fine espirazione (PEEP) deve essere presa in considerazione il più precocemente possibile in tutti i pazienti con edema polmonare acuto cardiogeno o con SC acuto ipertensivo. La NIV deve essere utilizzata con cautela in caso di shock cardiogeno e insufficienza ventricolare destra. La modalità di utilizzo prevede una PEEP di 5-7,5 cmH₂O, da incrementare gradualmente fino a 10 cmH₂O, e una FiO₂ erogata ≥0,40 per un tempo di 30-60 minuti. Gli effetti avversi della NIV sono riportati nel Box 1.6 sottostante.

Box 1.6 – Eventi avversi della ventilazione meccanica non invasiva

- Aggravamento dell'insufficienza ventricolare destra severa
- Secchezza delle mucose per uso continuo e prolungato
- Ipercapnia
- Ansietà o claustrofobia
- Pneumotorace
- Aspirazione

Congestione polmonare

Nei pazienti con evidenza di sovraccarico di volume è consigliata una dose di diuretico dell'ansa pari a quella usata in cronico da somministrare 2-3 volte/die o, nel caso di mancata assunzione precedente, una dose compresa tra 20-80 mg di furosemide, in relazione al grado di funzione renale (eGFR > o <60 mL/min/1,73 m²). È possibile incrementare la posologia della furosemide endovena in condizione di resistenza alla terapia dovuta all'uso cronico dei diuretici e/o dell'insufficienza renale o utilizzare l'infusione continua (fino a una dose complessiva di furosemide <100 mg nelle prime 6 h e 240 mg nelle prime 24 h) (Tabella 1.3). In presenza di valori di pressione arteriosa sistolica (PAS) >110 mmHg è possibile utilizzare anche farmaci vasodilatatori (Tabella 1.4).

Sindrome da bassa portata

Nei pazienti con valori di PAS <85 mmHg e presenza di segni di ipoperfusione o congestione, nonostante il trattamento con vasodilatatori e/o diuretici, vi è indicazione all'impiego di farmaci inotropi con proprietà anche vasodilatante (Tabella 1.5). Inoltre, si impone la sospensione della terapia con β-bloccante, eventualmente in uso.

Tabella 1.3 – Diuretici nello scompenso cardiaco acuto

Ritenzione idrica	Diuretico	Dose giornaliera	Commenti
MODERATA	Furosemide, o	20-40 mg	Per os o ev a seconda dei sintomi clinici
	Bumetanide, o	0,5-1 mg	Incrementare la dose in base alla risposta clinica
	Toraseamide	10-20 mg	Monitorare la pressione e i livelli di K, Na e creatinina

seguito

1

Ritenzione idrica	Diuretico	Dose giornaliera	Commenti
SEVERA	Furosemide	40-100 mg	ev Incrementare il dosaggio
	Infusione di furosemide	(5-40 mg/h)	Preferibile al bolo ad alte dosi
	Bumetanide	1-4 mg	Per os o ev
	Toraseamide	20-100 mg	Per os
REFRATTARIA AI DIURETICI DELL'ANSA	Aggiungere idroclorotiazide, o	50-100 mg	L'associazione è preferibile a una dose molto alta del solo diuretico dell'ansa
	Metolazone, o	2,5-10 mg	È più efficace se la clearance della creatinina è <30 mL/min
	Spironolattone	25-50 mg	Lo spironolattone è il farmaco di scelta in assenza di insufficienza renale se i livelli di K sono normali o bassi ev
ASSOCIATA AD ALCALOSI	Acetazolamide	0,5 mg	ev
REFRATTARIA AI DIURETICI DELL'ANSA E AI TIAZIDICI	Aggiungere dopamina (vasodilatazione renale) o dobutamina		Considerare l'ultrafiltrazione o l'emodialisi in caso di concomitante insufficienza renale

Tabella 1.4 – Vasodilatatori nello scompenso cardiaco acuto

Vasodilatatore	Indicazione	Posologia	Principali effetti collaterali	Altro
Nitroglicerina	Congestione/edema polmonare PA >90 mmHg	Iniziare con 10-20 µg/min, aumentare fino a 200 µg/min	Ipotensione, cefalea	Sviluppo di tolleranza con l'uso prolungato
Isosorbide dinitrato	Congestione/edema polmonare PA >90 mmHg	Iniziare con 1 mg/h, aumentare fino a 10 mg/h	Ipotensione, cefalea	Sviluppo di tolleranza con l'uso prolungato
Nitroprussiato	SC ipertensivo, congestione/edema polmonare	Iniziare con 0,3 µg/kg/min, aumentare fino a 5 µg/kg/min	Ipotensione, tossicità da isocianati	Il farmaco è fotosensibile
Nesiritide	Congestione/edema polmonare PA >90 mmHg	Bolo da 2 µg/kg + infusione 0,015-0,03 µg/kg/min	Ipotensione	

PA, pressione arteriosa; SC, scompenso cardiaco.

Tabella 1.5 – Farmaci per il trattamento della sindrome da bassa portata

	Bolo	Velocità di infusione
Dobutamina	No	2-20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ($\beta+$)
Dopamina	No	<3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$: effetto renale ($\delta+$) 3-5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$: effetto inotropo ($\beta+$) >5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$: ($\beta+$), effetto vasopressorio ($\alpha+$)
Milrinone	25-75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ in 10-20 min	0,375-0,75 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$
Enoximone	0,25-0,75 mg/kg	1,25-7,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$
Levosimendan*	12 $\mu\text{g}/\text{kg}$ in 10 min (facoltativo) [§]	0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ che può essere diminuita a 0,05 o aumentata a 0,2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$
Noradrenalina	No	0,2-1,0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$
Adrenalina	Bolo: 1 mg può essere somministrato ev al momento della rianimazione e ripetuto ogni 3-5 min	0,05-0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$

*Questo farmaco ha anche proprietà vasodilatatrici.

[§]Nei pazienti con ipotensione (pressione arteriosa sistolica >100 mmHg) è raccomandato di iniziare la terapia senza il bolo.

LETTURE CONSIGLIATE

McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2021;00:1-128.

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 Heart J.* 2016;37(27):2129-2200.

CUORE POLMONARE CRONICO

Il cuore polmonare cronico (CPC) è una condizione patologica caratterizzata da dilatazione ventricolare destra, secondaria a una patologia di tipo strutturale o funzionale del parenchima e/o del sistema vascolare polmonare. Rappresenta, pertanto, una manifestazione tardiva di tutte quelle condizioni morbose che portano a un aumento del post-carico ventricolare destro. La causa più comune è la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), ma vanno anche ricordate la malattia tromboembolica polmonare cronica (microembolia polmonare ricorrente) e l'ipertensione polmonare primitiva (Box 1.7).

Box 1.7 – Cuore polmonare cronico: cause e meccanismi fisiopatologici

Vasculopatie polmonari	
Tromboembolismo polmonare cronico (embolie ripetute con emboli di piccole/medie dimensioni)	Ipertensione polmonare secondaria a ostruzione vascolare
Ipertensione polmonare primitiva	
Patologie polmonari	
Ostruttive	
BPCO	Ipertensione polmonare secondaria a ipossia, distensione vascolare e perdita della trama vascolare
Restrittive	
<i>Intrinseche</i> : fibrosi interstiziale, malattie infiltrative o granulomatose (sarcooidosi, sclerodermia, connettivite mista, lupus eritematoso sistemico, artrite reumatoide ecc.), resezione polmonare	Ipertensione polmonare secondaria a ipossia e perdita della trama vascolare
<i>Estrinseche</i> : obesità, mixedema, miastenia, cifoscoliosi, altitudini elevate, sindrome delle apnee ostruttive del sonno	Ipertensione polmonare secondaria a ipossia alveolare

BPCO, broncopneumopatia cronica ostruttiva.

BASI FISIOPATOLOGICHE DELLA TERAPIA

Il circolo polmonare, che presenta una bassa resistenza ed elevata capacità, è in grado di adattare la propria portata a quella del grande circolo a regimi pressori pari a circa un quinto di quella sistemica. In caso di notevole riduzione del letto vascolare (malattia tromboembolica o connettivopatie) o di sconvolgimento della struttura del parenchima polmonare, si può avere un aumento della pressione polmonare, per cui anche modesti incrementi di flusso provocheranno un'ipertensione polmonare (IP) severa. Il meccanismo cruciale che porta all'IP (definita come pressione media in arteria polmonare ≥ 25 mmHg da valutare con il cateterismo cardiaco destro) è l'ipoventilazione alveolare che provoca, da una parte, ipossia alveolare con conseguente vasocostrizione delle arteriole e pre-capillari adiacenti (compenso fisiologico); dall'altra, si ha policitemia secondaria all'ipossiemia, con aumento della viscosità ematica, della resistenza al flusso e ulteriore incremento delle resistenze polmonari. Infine, si ha ipercapnia con conseguente acidosi respiratoria che, a sua volta, amplifica gli effetti vasocostrittori dell'ipossia.

La vasocostrizione ipossica consente la redistribuzione del flusso ematico a favore di aree normoventilate. Alle alterazioni funzionali del letto vascolare polmonare seguiranno quelle strutturali irreversibili che, assieme al peggioramento della malattia polmonare di base, porteranno a un notevole sovraccarico di lavoro del ventricolo destro con successiva dilatazione.

PRINCIPI DI TERAPIA E PRECAUZIONI D'USO

È fondamentale la gestione della patologia causa del CPC (Figura 1.8), in particolare la gestione della BPCO come causa più frequente (vedi "Broncopneumopatia cronica ostruttiva"). La terapia con anticoagulanti orali (TAO) è sicuramente indicata in presenza di cause/fonti tromboemboliche venose e arteriose. L'evidenza a favore della TAO in pazienti con ipertensione arteriosa polmonare idiopatica (IPAH) o ereditaria (HPAH) si basa sull'esperienza del singolo centro.

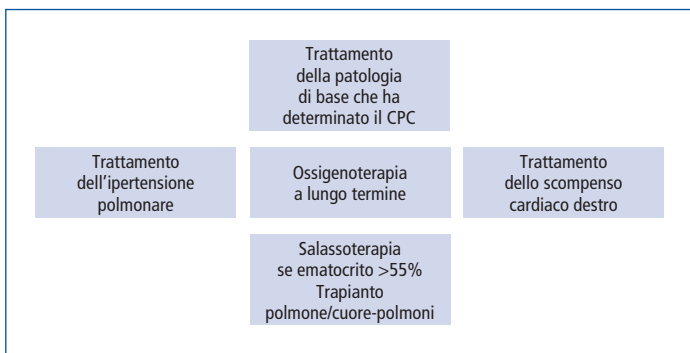


Figura 1.8. Sono rappresentati schematicamente gli interventi terapeutici nel cuore polmonare cronico. È evidente che è necessario intervenire contemporaneamente su tutte le alterazioni presenti per rallentare la progressione della malattia e migliorare la qualità di vita dei pazienti. CPC, cuore polmonare cronico.

I diuretici trovano indicazione in caso di scompenso cardiaco destro con elevata pressione venosa centrale, congestione epatica, ascite ed edema periferico. Pur mancando trial randomizzati controllati, soprattutto per il CPC dovuto a ipertensione arteriosa polmonare (PAH), l'esperienza clinica mostra un chiaro beneficio clinico.

Si potrebbe prendere in considerazione anche l'aggiunta di un antagonista dell'aldosterone; l'importante è una valutazione sistematica degli elettroliti plasmatici e della funzione renale, al fine di evitare un'eccessiva deplezione di volume e un'insufficienza renale di tipo prerenale. Pur mancando trial randomizzati controllati, l'ossigenoterapia a lungo termine ha dimostrato, soprattutto nei pazienti con BPCO (ma vi sono anche evidenze in pazienti con PAH), di ridurre le resistenze vascolari polmonari, migliorare la policitemia e la tolleranza allo sforzo con notevoli benefici in termini di riduzione dei valori di pressione polmonare. È indicata in quei pazienti che presentano costantemente una PaO_2 inferiore a 60 mmHg (in alternativa una saturazione arteriosa di O_2 <91%), soprattutto se vi è un aggravamento dell'ipossiemia durante la notte o l'attività fisica (6-minute walking test); è consigliabile utilizzare un flusso di 1-3 L/min per almeno 15 ore fino a 24 ore; periodi più brevi non risultano efficaci. Assicurarsi che l'ossigenoterapia non determini un aggravamento dell'ipoventilazione alveolare con progressiva ipercapnia a causa di una riduzione dello stimolo ipossico sul centro del respiro. L'uso della digitale può essere raccomandato solo per rallentare la risposta ventricolare in presenza di fibrillazione atriale. Gli

inibitori del sistema renina-angiotensina aldosterone e i β -bloccanti vanno presi in considerazione, soprattutto, in presenza di una contemporanea compromissione della funzione ventricolare sinistra.

Nel caso di CPC secondario a IPAH, in un piccolo sottogruppo di pazienti con risposta favorevole al test con vasodilatatori in acuto, vi sono evidenze che i calcio-antagonisti (nifedipina, diltiazem e amlodipina), ad alte dosi, possano avere un effetto positivo.

L'eccessiva riduzione della frequenza cardiaca con diltiazem, l'edema periferico da amlodipina e nifedipina e l'ipotensione, evento avverso comune a tutti, può limitarne il loro uso.

Terapie più specifiche per la PAH, spesso in associazione, includono gli antagonisti recettoriali dell'endotelina, gli inibitori della fosfodiesterasi-5, gli analoghi e gli agonisti recettoriali della prostaciclina (per tali classi farmacologiche vedi "Ipertensione polmonare").

LETTURE CONSIGLIATE

Galiè N, Hoepfer MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J.* 2009;30:2493-2537.

Galiè N, Humbert M, Vachery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J.* 2016;37:67-119.

McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2012;33:1787-1847.

EDEMA POLMONARE ACUTO

L'edema polmonare acuto (EPA) rappresenta la seconda forma più frequente di insufficienza cardiaca acuta dopo quella cronica riacutizzata. Si tratta di una gravissima sindrome clinica, caratterizzata da un aumento dell'acqua extravascolare del polmone per trasudazione o essudazione di liquido sierematico nell'interstizio, negli alveoli e nei bronchioli polmonari. Anche se può essere determinato da cause molteplici (Figura 1.9), esso riconosce fondamentalmente tre meccanismi fisiopatologici: emodinamico (di natura cardiogena con aumento della pressione di incuneamento polmonare e normale permeabilità della barriera alveolo-capillare), lesionale (non cardiogeno con normale pressione di incuneamento polmonare e aumento della permeabilità alveolo-capillare) e misto (neurogeno).

La sintomatologia insorge repentinamente ed è caratterizzata da dispnea ingravescente con ortopnea e tachipnea, tachicardia, ansia, agitazione e irrequietezza per fame d'aria, tosse con sputo ematico schiumoso. All'auscultazione del torace presenza di rantoli crepitanti che dalle basi salgono verso gli apici (marea montante). La cute è pallida, fredda e sudata con cianosi alle estremità.



Figura 1.9. Cause e condizioni cliniche associate all'edema polmonare acuto.

BASI FISIOPATOLOGICHE DELLA TERAPIA

La terapia dell'EPA è finalizzata a ripristinare, nel più breve tempo possibile, la funzione respiratoria polmonare e l'emodinamica locale per ridurre l'aumento dei liquidi nell'interstizio. L'accumulo interstiziale è determinato da:

- aumento della pressione capillare;
- riduzione della pressione oncotica del plasma;
- aumento della permeabilità della parete capillare (Figura 1.10).

PRINCIPI DI TERAPIA

La scelta terapeutica non può prescindere dal meccanismo fisiopatologico responsabile dell'EPA, la cui interruzione è uno dei cardini del trattamento stesso. L'EPA è da considerare un'emergenza medica, per cui il trattamento deve essere istituito il più precocemente possibile, anche a casa del paziente, se necessario. L'EPA cardiogeno è secondario a una severa disfunzione della pompa ventricolare, conseguente a lesioni acute o croniche del cuore, che si traduce in un aumento della pressione idrostatica a livello polmonare con incremento dei liquidi negli spazi interstiziali e conseguente congestione polmonare. Abitualmente, si osserva nell'infarto acuto del miocardio, nella crisi ipertensiva, in concomitanza con alcune aritmie come la fibrillazione atriale, nelle cardiomiopatie, nelle miocarditi, nelle valvulopatie aortiche e mitraliche e in alcune cardiopatie congenite. Vi sono, inoltre, fattori favorevoli extracardiaci (anemia, gravidanza, ipertiroidismo, ipossiemia ecc.) o iatrogeni (sovraccarico idrosalino sia per aumento dell'introito di sale sia per un'eccessiva somministrazione di soluzione salina). Gli obiettivi della terapia sono: aumentare l'ossigenazione tissutale e ridurre la congestione polmonare; se possibile, migliorare la performance contrattile del cuore. Dopo aver fatto assumere al paziente la posizione seduta, per ridurre il ritorno venoso al cuore destro e aumentare la capacità totale e vitale del polmone, procedere come di seguito indicato: ventilazione non invasiva

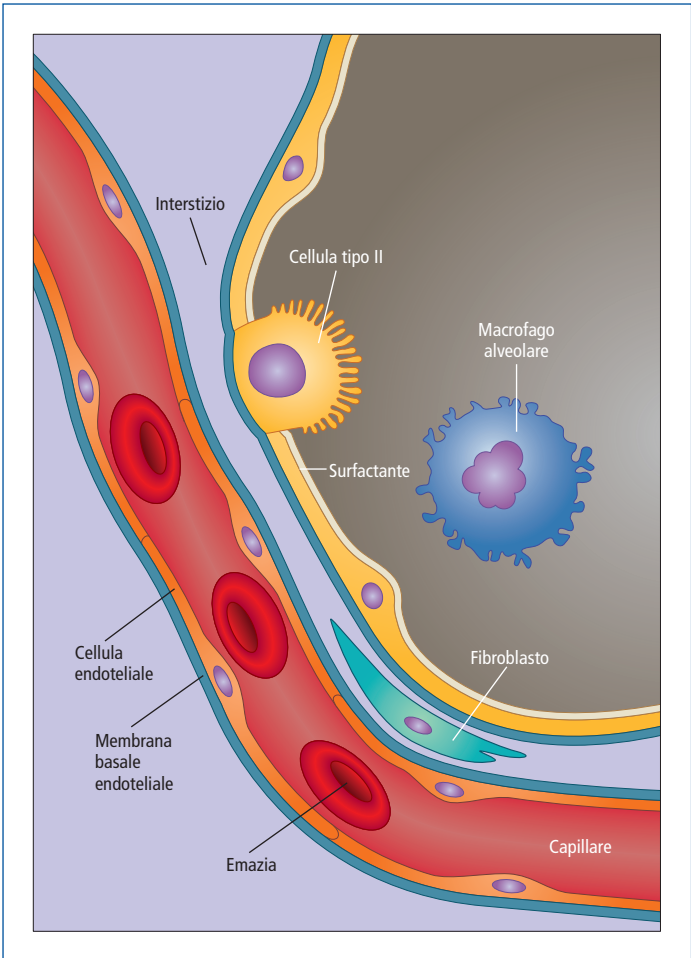


Figura 1.10. Barriera alveolo-capillare.

con maschera di Venturi e PEEP 5-7,5 cmH₂O da incrementare gradualmente fino a 10 cmH₂O; la FiO₂ erogata deve essere 20-50% per una SO₂ 94-98%, 30-60 minuti.

Effetti avversi:

- aggravamento dell'insufficienza ventricolare destra severa;
- secchezza delle mucose per uso continuo prolungato;
- ipercapnia;
- ansietà o claustrofobia;
- pneumotorace;
- aspirazione.

Se l'emodinamica non è compromessa (PAS >130 mmHg), procedere come indicato di seguito.

- Utilizzare i nitroderivati si (nitroglicerina 0,4 mg ripetibile se necessario ogni 5 minuti per 4 volte) o preferibilmente ev in bolo di 400-800 µg in 1-2 minuti; dopo il bolo scendere a 100/µg min e titolare l'infusione in base alla risposta clinica e pressoria (diluendo una fiala di *Venitrin* in 250 mL di soluzione fisiologica, 1 µg/min corrisponde a 3 mL/h).
- Bolo endovenoso di 2,5-5 mg di morfina o suo analogo, esclusivamente, per aumentare la compliance alla NIV.
- Furosemide 20 mg ev in bolo; nel paziente già in trattamento va somministrata una dose doppia della dose giornaliera in 1-2 minuti. Se entro 20 minuti non si ha risposta, si raddoppia la dose iniziale.
- Rivascolarizzazione miocardica in presenza di sindrome coronarica acuta.

Nei pazienti con valori di PAS <85 mmHg e segni di ipoperfusione tissutale o congestione, nonostante trattamento con vasodilatatori e/o diuretici, sospendere il β-bloccante, se in uso, e somministrare farmaci inotropi per il miglioramento della sintomatologia da bassa portata come per lo shock cardiogeno (vedi "Scompenso cardiaco acuto").

In casi particolari bisogna aggiungere, a quanto sopra indicato, alcuni trattamenti specifici, a seconda della causa scatenante.

- In caso di crisi ipertensiva, utilizzare vasodilatatori, diuretici, calcio-antagonisti (vedi Sezione 2 "Ipertensione arteriosa").
- In caso di sindrome coronarica acuta, quando possibile ricorrere alla procedura di rivascolarizzazione miocardica mediante angioplastica coronarica con o senza impianto di stent.
- In caso di fibrillazione atriale, interrompere l'aritmia farmacologicamente (amiodarone) o mediante defibrillazione transtoracica; per rallentare la frequenza ventricolare si può usare la digossina.
- In caso di dispnea parossistica notturna, somministrare teofillina e simili, sempre associata a vasodilatatori, diuretici e morfina.

L'*EPA non cardiogeno* si verifica per inalazione di gas o fumi tossici, endotossine circolanti come nello shock settico, la sindrome da distress respiratorio, aspirazione di liquido gastrico o di acqua dolce o salata, eclampsia, alta quota, eroina, polmoniti. Indipendentemente dalla causa scatenante, l'approccio terapeutico generale si fonda su:

- individuazione e trattamento della patologia di base;
- terapia di supporto per mantenere l'ossigenazione tissutale e un'adeguata funzione emodinamica;
- ventilazione non invasiva;
- intubazione e ventilazione meccanica nei pazienti che non rispondono rapidamente alla terapia con persistente ipossiemia o ipercapnia.

Per le forme specifiche le raccomandazioni terapeutiche aggiuntive sono riportate di seguito.

L'*EPA da overdose di eroina*, in genere, si riscontra in giovani in coma con pupille puntiformi e segni di venopunture alle braccia.

- Assicurare l'apertura della bocca mediante la manovra a dita incrociate o la sblussazione della mandibola.
- Accertarsi della pervietà delle vie aeree.
- In caso di vomito, porre il paziente in decubito laterale sinistro.
- Supporto ventilatorio in rapporto allo stato di coscienza: ventilazione spontanea in maschera facciale con sistema Venturi per erogare alte fra-

zioni inspiratorie di O₂, ventilazione manuale in O₂ con sistema circuito va e vieni, intubazione.

- Naloxone 0,4 mg ev, im, sc ripetibili dopo 2-3 minuti fino a 3 somministrazioni, da praticare subito, contemporaneamente alle precedenti misure terapeutiche.

EPA da alta quota

- Discesa immediata di quota.
- Tenere il paziente al caldo.
- Somministrare in maschera O₂ al 100%, oppure utilizzare maschera facciale con sistema Venturi con alte frazioni inspiratorie di ossigeno ed eventuale PEEP per cercare di reclutare il maggior numero di alveoli allo scambio dei gas.
- Furosemide 20 mg ev previo monitoraggio della PAS.
- Morfina 2,5-5 mg o suo analogo ev o sc previo monitoraggio della PAS.
- Nifedipina 10 mg per os ogni 4-6 ore previo monitoraggio della PAS.

EPA da inalazione di gas tossici

- Somministrare in maschera O₂ al 100%.
- In presenza di broncospasmo, aminofillina ev dose di carico 5 mg/kg in 15 minuti seguita da 0,5-0,7 mg/kg/h.
- Salbutamolo 3-20 µg/min ev se il broncospasmo persiste nonostante l'impiego dell'aminofillina.
- Furosemide 20 mg ev previo monitoraggio della PAS.
- Nitroglicerina ev previo monitoraggio della PAS.
- Procedere all'intubazione e alla ventilazione meccanica con PEEP nei pazienti con grave ipossiemia e che non rispondono rapidamente al trattamento.

Se possibile, dosare la carbossiemoglobina nel sangue arterioso.

L'EPA neurogeno si realizza con meccanismo misto ed è associato allo stroke, sia ischemico sia emorragico, a traumatismi del cranio e a crisi convulsiva.

- Mettere il paziente in decubito semiortopnoico.
- Applicare maschera facciale con sistema Venturi per erogare alte frazioni inspiratorie di O₂ ed eventuale PEEP.
- Furosemide ev previo monitoraggio della PAS.
- Nitroglicerina ev previo monitoraggio della PAS.

LETTURE CONSIGLIATE

- Gupta D, Georgiopoulou VV, Kalogeropoulos AP. Nitrate Therapy for heart failure benefits and strategies to overcome tolerance. *JACC Heart Fail.* 2013;1:183-191.
- Mal S, McLeod S, Iansavichene A, et al. Effect of out-of-hospital noninvasive positive-pressure support ventilation in adult patients with severe respiratory distress. A systematic review and meta-analysis. *Ann Emerg Med.* 2014;63:600-607.
- 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 Heart J.* 2016;37(27):2129-2200.

IPERTENSIONE POLMONARE

L'ipertensione polmonare (IP) è una malattia che può colpire persone di qualsiasi età, ma che interessa più frequentemente soggetti della terza e quarta decade di vita. Essa si riscontra in differenti condizioni cliniche, oltre che rappresentare una complicanza della maggior parte delle patologie cardiovascolari e respiratorie. L'IP è caratterizzata da un incremento dei valori pressori nel circolo polmonare che determina un aumento del lavoro del cuore destro. Per la definizione di IP è necessario documentare, a riposo, una pressione arteriosa polmonare media (PAPm), misurata con il cateterismo cardiaco destro, superiore o uguale a 25 mmHg. Il valore normale di PAPm, a riposo, è 14 ± 3 mmHg con un limite superiore di normalità di circa 20 mmHg (Box 1.8). Con il termine di ipertensione arteriosa polmonare (IAP) si identifica una condizione clinica caratterizzata dall'aumento della pressione pre-capillare, con valori di pressione di occlusione polmonare (POP) inferiore a 15 mmHg e resistenze vascolari polmonari superiori a 3 unità Wood, in assenza di altre cause di IP pre-capillare come quella dovuta a patologie polmonari, a tromboembolismo cronico o a malattie rare. I sintomi dell'IP sono aspecifici (dispnea, astenia) e correlati alla disfunzione progressiva del ventricolo destro, fino alla comparsa di segni e sintomi tipici della congestione venosa sistemica (turgore delle giugulari, epatomegalia, reflusso epatogiugulare, ascite, edemi declivi). Altri segni includono un rinforzo della componente polmonare del II tono cardiaco, un soffio olosistolico da insufficienza tricuspidaica o diastolico da insufficienza valvolare polmonare. Ovviamente, la presentazione clinica è influenzata dalla patologia responsabile della comparsa di IP.

Box 1.8 – Forme di ipertensione polmonare (IP)

Definizione	Caratteristiche emodinamiche	Contesto clinico
IP	PAPm ≥ 2 mmHg	Tutti
IP pre-capillare	PAPm ≥ 2 mmHg POP ≤ 1 mmHg	IAP IP da patologie polmonari IP da tromboembolismo cronico IP multifattoriale o da cause non chiare
IP post-capillare	PAPm ≥ 2 mmHg POP > 1 mmHg	IP da patologie del cuore sinistro IP multifattoriale o da cause non chiare
IP post-capillare isolata	GPD < 7 mmHg RVP ≤ 3 WU	
IP combinata post-capillare e pre-capillare	GPD ≥ 7 mmHg RVP > 3 WU	

GDP, gradiente pressorio diastolico (PAP diastolica-POP media); IAP, ipertensione arteriosa polmonare; PAPm, pressione arteriosa polmonare media; POP, pressione di occlusione polmonare; RVP, resistenze vascolari polmonari; WU, unità Wood.

BASI FISIOPATOLOGICHE DELLA TERAPIA

Nel Box 1.9 è riportata la classificazione dell'IP. Oltre all'iter diagnostico è fondamentale un approccio multidimensionale per la valutazione prognostica che dovrà indirizzare la corretta scelta terapeutica.

Box 1.9 – Classificazione dell'ipertensione polmonare (IP)

<p>IAP Idiopatica Ereditaria</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mutazione di <i>BMPR2</i> • Altre mutazioni <p>Indotta da farmaci e tossine Associata con:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Malattie del connettivo • Infezione da HIV • Ipertensione portale • Cardiopatie congenite • Schistosomiasi <p>Malattia veno-occlusiva polmonare e/o emangiomasiosi capillare polmonare Idiopatica Ereditaria</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mutazione di <i>EIF2AK4</i> • Altre mutazioni <p>Indotta da farmaci, tossine e radiazioni Associata con:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Malattie del tessuto connettivo • Infezione da HIV <p>IP persistente del neonato IP da malattie del cuore sinistro Disfunzione sistolica ventricolare sinistra Disfunzione diastolica ventricolare sinistra Valvulopatie Ostruzione congenita/acquisita del tratto di afflusso/efflusso del cuore sinistro e cardiopatie congenite Stenosi congenita/acquisita delle vene polmonari</p> <p>IP da malattie polmonari e/o ipossia Malattia polmonare cronica ostruttiva</p>	<p>Interstiziopatie Altre malattie polmonari con pattern misto restrittivo e ostruttivo Disturbi respiratori del sonno Disturbi da ipoventilazione alveolare Esposizione cronica a elevate altitudini Malattie polmonari dello sviluppo</p> <p>IP tromboembolica cronica e altre forme di ostruzione arteriosa polmonare IP tromboembolica cronica Altre ostruzioni arteriose polmonari</p> <ul style="list-style-type: none"> • Angiosarcoma • Altri tumori intravascolari • Arteriti • Stenosi congenite delle arterie polmonari • Parassitosi (idatidosi) <p>IP da meccanismi non chiari o multifattoriali Disturbi ematologici: anemia emolitica cronica, disordini mieloproliferativi, splenectomia Disordini sistemici: sarcoidosi, istiocitosi polmonare, linfangioleiomiomatosi, neurofibromatosi Disordini metabolici: malattia da accumulo di glicogeno, malattia di Gaucher, patologia tiroidea Altre: microangiopatia trombotica tumorale polmonare, mediastinite fibrosante, insufficienza renale cronica (con e senza dialisi), IP segmentale</p>
---	--

HIV, virus dell'immunodeficienza umana; IAP, ipertensione arteriosa polmonare.

La classe funzionale della World Health Organization (CF-WHO), derivata dalla classificazione funzionale della New York Heart Association, prevede quattro classi con un peggioramento crescente dei sintomi e rappresenta un potente predittore clinico di sopravvivenza. Pertanto, partendo dalla valutazione della sintomatologia clinica, dalla ricerca di segni di disfunzione del ventricolo destro e dalla misurazione dei livelli di NT-proBNP, integrando queste informazioni con la determinazione della capacità di esercizio valutata con il 6-minute walking test o con il test cardiopolmonare, e con i parametri di imaging (ecocardiografia e/o risonanza magnetica cardiaca) è possibile dare una stima del rischio di mortalità a 1 anno (basso se <5%, intermedio se 5-10% e alto >10%).

PRINCIPI DI TERAPIA

Nella gestione dell'IP va considerata una terapia di supporto e una specifica. Nella Figura 1.11 è riportato lo schema dell'algoritmo terapeutico consigliato.

Terapia di supporto

Poiché nei pazienti con IAP sono presenti anomalie emocoagulative, come documentato dal frequente riscontro autoptico di lesioni trombotiche, è utile prendere in considerazione anche la terapia anticoagulante, soprattutto

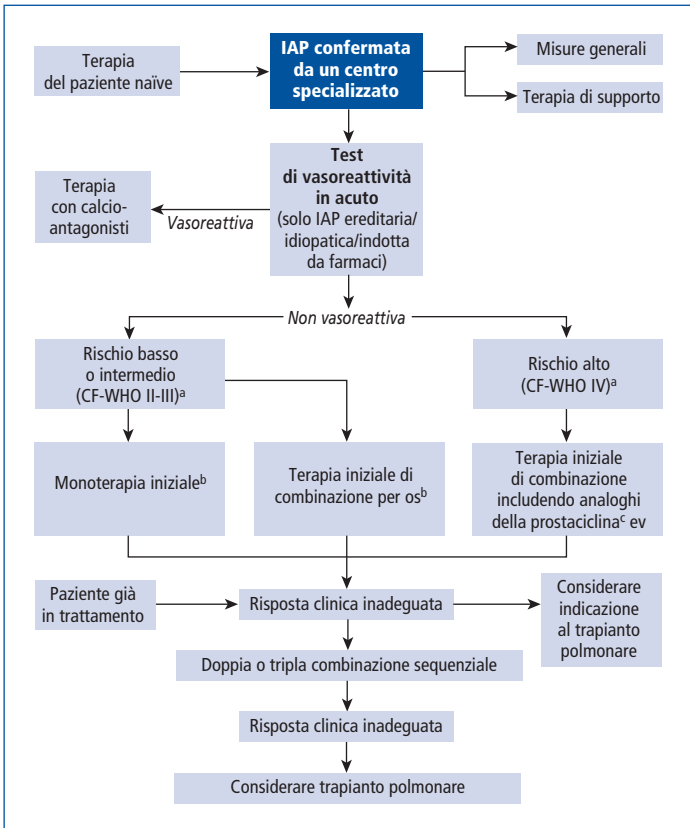


Figura 1.11. Algoritmo terapeutico, basato sull'evidenza, nei pazienti con ipertensione arteriosa polmonare.

^aAlcuni pazienti in CF-WHO III possono essere considerati a rischio alto.

^bLa combinazione iniziale di ambrisentan e tadalafil ha dimostrato una maggiore efficacia rispetto ai singoli farmaci in monoterapia.

^cL'epoprostenolo ev dovrebbe essere preferito poiché ha ridotto la mortalità a 3 mesi in pazienti ad alto rischio.

tutto in quelli a elevato rischio tromboembolico. Il ruolo dei nuovi anticoagulanti diretti (DOAC) nel trattamento dell'IAP non è ancora noto.

Per quanto attiene i diuretici, nonostante non vi siano trial randomizzati circa il loro utilizzo nell'IAP, l'esperienza clinica mostra un chiaro beneficio nel trattamento della congestione venosa sistemica da disfunzione del ventricolo destro.

L'ossigenoterapia è in grado di ridurre le resistenze vascolari polmonari in pazienti con IAP, anche se non vi sono dati provenienti da studi randomizzati su un possibile beneficio della terapia a lungo termine. Essa può essere indicata, così come previsto per i pazienti con BPCO, quando la pressione arteriosa di O₂ è stabilmente inferiore a 60 mmHg o, in alternativa, la saturazione arteriosa di O₂ inferiore a 91%.

Per quanto riguarda i farmaci cardiovascolari, la digossina può essere utilizzata per ridurre la risposta ventricolare in pazienti con tachiaritmie atriali, soprattutto per quanto attiene la fibrillazione atriale. Non vi sono evidenze convincenti sull'utilità e sicurezza di ACE-inibitori, sartani, β-bloccanti o ivabradina in pazienti con IAP.

Il deficit di ferro è comune nei pazienti con IAP e dati preliminari indicano che risulta, probabilmente, associato a una minore sopravvivenza, indipendentemente dal grado di anemia; pertanto, tale condizione va ricercata ed eventualmente corretta, anche se mancano studi randomizzati e controllati su questo punto specifico.

Terapia farmacologica specifica

Poiché è ormai riconosciuto che l'ipertrofia e l'iperplasia delle cellule muscolari lisce vascolari, unitamente ai fenomeni di vasocostrizione, contribuiscono alla patogenesi dell'IAP, i calcio-antagonisti vengono utilizzati nei pazienti che presentano una risposta positiva al test acuto di vasoreattività polmonare, eseguito durante cateterismo destro, con un'indicazione di classe IC in monoterapia nei pazienti con IAP CF-WHO II e III. Le molecole per le quali sono disponibili dati della letteratura sono la nifedipina, il diltiazem e, in misura minore, l'amlodipina.

L'attivazione del sistema dell'endotelina è stata dimostrata sia nel plasma sia nei tessuti polmonari di pazienti affetti da IAP: in particolare l'endotelina-1 (ET-1) esercita effetti vasocostrittori e mitogeni attraverso il legame sulle cellule muscolari lisce con i recettori di tipo A e di tipo B; questi ultimi sono presenti anche sulle cellule endoteliali dove la loro attivazione determina il rilascio di fattori protettivi.

Pertanto, gli antagonisti recettoriali dell'endotelina hanno un razionale di utilizzo. Sia il bosentan, un antagonista non selettivo dei recettori di tipo A e di tipo B, sia l'ambrisentan, antagonista selettivo dei recettori di tipo A, hanno dimostrato in studi clinici controllati un miglioramento funzionale e dei parametri strumentali. In monoterapia essi hanno indicazione IA nella CF-WHO II e III in pazienti con IAP.

Altro meccanismo fisiopatologico importante nell'IP riguarda l'inibizione dell'enzima fosfodiesterasi di tipo 5 (PDE-5), responsabile della degradazione del cGMP e notevolmente rappresentata a livello della circolazione polmonare.

La sua inibizione determina un effetto vasodilatante, mediato dall'attivazione della via metabolica ossido nitrico/cGMP e l'induzione di meccanismi antiproliferativi con conseguente miglioramento funzionale, come dimostrato in studi controllati con farmaci appartenenti a questa classe. Il silde-

nafil, potente inibitore selettivo, ha indicazione IA nelle CF-WHO II e III, gli altri hanno evidenze meno forti nel trattamento in monoterapia dell'IAP. Il riociguat, stimolatore diretto della guanilato ciclasi, ha indicazione IB in monoterapia nell'IAP in CF-WHO II e III.

La prostaciclina, prodotta principalmente dalle cellule endoteliali, è un potente vasodilatatore e inibitore endogeno dell'aggregazione piastrinica con proprietà antiproliferative.

La sua via metabolica è alterata in pazienti con IAP come dimostrato da una ridotta espressione della prostaciclina-sintetasi nelle arterie polmonari. Ecco perché l'utilizzo dei prostanoidi, analoghi stabili della prostaciclina, che sono utilizzati con sempre maggiore frequenza nel trattamento dell'IAP. Questi farmaci agiscono legandosi a un recettore specifico (IP₂), che promuove un aumento dell'adenosina monofosfato ciclica (AMPC) intracellulare con i conseguenti effetti benefici. L'epoprostenolo è un analogo sintetico della prostaciclina con un'emivita molto breve (3-5 minuti) e, per tale motivo, deve essere somministrato per via endovenosa continua attraverso un catetere venoso centrale.

Testato soprattutto nell'IAP idiopatica associata a sclerodermia, con miglioramento delle condizioni clinico-funzionali, presenta dati, anche se limitati, sull'aumento della sopravvivenza.

La complessità della gestione del farmaco e delle possibili complicanze connesse con l'accesso venoso a permanenza (infezioni locali, sepsi, mal funzionamento del sistema di infusione ecc.) ne limita il suo utilizzo in centri specializzati; nonostante ciò, è l'unico tra i prostanoidi ad avere un'indicazione di tipo IA come monoterapia nell'IAP CF-WHO III e IV. L'iloprost è un analogo stabile della prostaciclina con un'emivita di 50 minuti, disponibile per somministrazione ev e inalatoria.

La somministrazione per via inalatoria ha evidenziato che ripetute inalazioni giornaliere di iloprost (dose mediana 30 µg/die) in pazienti con IAP, si associa a un aumento della capacità di esercizio e miglioramento dei sintomi. Per avere una risposta efficace e stabile nel tempo è, però, necessario associare un altro farmaco. Infine, il treprostinil è un prostanoido chimicamente stabile e con una lunga emivita (circa 4 ore), approvato per la somministrazione sottocutanea nel trattamento dell'IAP dove è stato capace di indurre il miglioramento della capacità di esercizio e dei parametri emodinamici.

Nella Tabella 1.6 sono riassunti i farmaci a disposizione per il trattamento dell'ipertensione polmonare.

PRECAUZIONI D'USO

Calcio-antagonisti diidropiridinici

Effetti collaterali: ipotensione, edema malleolare, parestesie digitali, cefalea, tachicardia, flushing, disturbi intestinali, iperplasia gengivale, reflusso gastroesofageo, reazioni allergiche, epistassi, congestione nasale.

Interazioni: eritromicina, diltiazem (aumento delle concentrazioni plasmatiche di amlodipina; non si può escludere per la nifedipina). Non si può comunque escludere che antimicotici azolici, inibitori delle proteasi anti-HIV, fluoxetina, anti-H₂ e cisapride possano aumentare le concentrazioni plasmatiche di amlodipina e nifedipina. La rifampicina può diminuire le concentrazioni plasmatiche di amlodipina e nifedipina; tale effetto non si

Tabella 1.6 – Farmaci per il trattamento dell'ipertensione polmonare

Farmaco	Dose iniziale	Dose massima	Basi fisiopatologiche per l'utilizzo
CALCIO-ANTAGONISTI			
Diltiazem ^a	60 mg 3 volte/die per os	80-240 mg 3 volte/die per os	Azione su ipertrofia e iperplasia delle cellule muscolari lisce vascolari con fenomeni di vasocostrizione
Nifedipina ^b	30 mg 2 volte/die [#] per os	60-120 mg 2 volte/die per os	
Amlodipina ^b	2,5 mg/die per os	20 mg/die per os	
ANTAGONISTI RECETTORIALI DELL'ENDOTELINA			
Bosentan ^c	62,5 mg 2 volte/die per os	125 mg 2 volte/die per os	Inibizione dell'attivazione del sistema dell'endotelina che esplica effetti vasocostrittori e mitogeni
Ambrisentan ^d	5 mg/die per os	10 mg/die per os	
INIBITORI DELLA FOSFODIESTERASI DI TIPO 5 (PDE-5)			
Sildenafil	20 mg 3 volte/die per os	40-80 mg 3 volte/die per os	Inibizione della PDE tipo 5 con aumento del GMP ciclico che esercita effetti vasodilatanti e antiproliferativi
Tadalafil	5 mg/die per os	40 mg/die per os	

segue

seguito

Farmaco	Dose iniziale	Dose massima	Basi fisiopatologiche per l'utilizzo
ATTIVATORI DELLA GUANILATO CICLASI			Attivatori della guanilato ciclasasi con aumento del GMP ciclico ed effetti vasodilatanti e antiproliferativi
Riociguat	1 mg 3 volte/die per os	2,5 mg 3 volte/die per os	
PROSTANOIDI			Attivazione della via della prostaciclina con aumento di AMP ciclico che determina effetti vasodilatanti, antiaggreganti e antiproliferativi
Epoprostenolo	2-4 ng/kg/min* ev	Dose tollerata	
Iloprost	2,5 µg 6-9 volte/die ⁵	5 µg 9 volte/die ⁵	
Treprostinil	1-2 ng/kg/min sc**	20-80 ng/kg/min sc	

*Calcio-antagonista non diidropiridinico da preferirsi nei pazienti con elevata frequenza cardiaca.

^bCalcio-antagonisti diidropiridinici da preferirsi nei pazienti tendenti alla bradicardia.

^cAntagonista non selettivo dei recettori di tipo A e B dell'ET-1.

^dAntagonista selettivo dei recettori di tipo A dell'ET-1.

^eFormulazione a lento rilascio.

*Infusione continua con catetere venoso a permanenza.

⁵Via inalatoria.

**Infusione tramite pompe a microinfusione e piccoli cateteri sottocutanei.

può escludere in presenza di fenitoina, carbamazepina, fenobarbital. La nifedipina può condizionare una riduzione della clearance della digossina con aumento della concentrazione plasmatica.

Controindicazioni: ipotensione grave, shock, ostruzione del tratto di efflusso ventricolare sinistro (es. stenosi aortica di grado elevato), insufficienza cardiaca con instabilità emodinamica dopo infarto acuto del miocardio.

Calcio-antagonisti non diidropiridinici

Effetti collaterali: cefalea, flushing, stipsi, vertigini, disturbi della conduzione AV, bradicardia, esantemi, edema agli arti inferiori, sonnolenza, astenia, scompenso cardiaco.

Interazioni: amiodarone (rischio di bradicardia sinusale e blocco atrio-ventricolare), β -bloccanti (bradicardia eccessiva, disturbi della conduzione seno-atriale e AV, insufficienza cardiaca), nitroderivati e α -bloccanti (aumento dell'effetto ipotensivo). Il diltiazem aumenta le concentrazioni plasmatiche di: teofillina, digossina, carbamazepina, ciclosporina, fenitoina, antidepressivi triciclici, benzodiazepine (midazolam, triazolam), corticosteroidi, (metilprednisolone), statine; rifampicina (riduzione dei livelli plasmatici di diltiazem) e anti-H₂ (aumento della concentrazione plasmatica di diltiazem).

Controindicazioni: ipotensione (pressione sistolica <90 mmHg), infarto miocardico acuto con congestione polmonare. Sindrome del nodo del seno, blocco atrioventricolare di secondo o terzo grado in pazienti senza pacemaker ventricolare funzionante; bradicardia grave (sotto i 40 bpm); insufficienza ventricolare sinistra con congestione polmonare; uso concomitante in infusione di altri calcio-antagonisti.

Bloccanti dell'endotelina

Effetti collaterali: cefalea, sincope, palpitazioni, ipotensione, eritema, anemia, trombocitopenia, neutropenia e leucopenia; possibili reazioni di ipersensibilità (dermatite, prurito ed eruzione cutanea), anafilassi e angioedema; disturbi gastrointestinali (nausea, vomito, diarrea, reflusso gastroesofageo, stipsi, dolore addominale), epistassi, elevazione delle transaminasi, edema da ritenzione idrica, insufficienza cardiaca.

Interazioni: fluconazolo, ketoconazolo, itraconazolo, ritonavir, voriconazolo, tacrolimus, sirolimus, inibitori delle proteasi potenziati con ritonavir (tutti determinano aumento delle concentrazioni sieriche di bosentan); ciclosporina A (aumento delle concentrazioni plasmatiche sia di bosentan sia ambrisentan); rifampicina (riduzione delle concentrazioni plasmatiche di bosentan e aumento di quelle di ambrisentan). Il bosentan si associa a riduzione dei livelli plasmatici di glibenclamide, contraccettivi ormonali (non l'ambrisentan), simvastatina, warfarin (non l'ambrisentan), digossina e sildenafil (con quest'ultimo c'è un aumento delle concentrazioni sieriche di bosentan, non per ambrisentan).

Controindicazioni: alterata funzionalità epatica da moderata a grave (classe B o C di Child-Pugh); valori basali di transaminasi 3 volte maggiori rispetto al limite superiore della norma; uso concomitante della ciclosporina A; gravidanza, donne in età fertile che non usano un metodo di contraccezione affidabile; fibrosi polmonare idiopatica (ambrisentan).

Inibitori della fosfodiesterasi-5

Effetti collaterali: emicrania, flushing cutaneo, congestione nasale, epistassi, palpitazioni, dispepsia, reflusso gastroesofageo, visione offuscata, sanguinamento uterino (tadalafil).

Interazioni: ketoconazolo, itraconazolo, inibitori delle proteasi (ritonavir, saquinavir), eritromicina, (aumento delle concentrazioni plasmatiche degli inibitori della PDE-5), antagonisti dei recettori dell'endotelina-1 (bosentan) e rifampicina (riduzione delle concentrazioni plasmatiche degli inibitori della PDE-5); nitrati, doxazosina (gli inibitori della PDE-5 ne aumentano gli effetti ipotensivanti); contraccettivi orali (il tadalafil ne aumenta le concentrazioni plasmatiche).

Controindicazioni: infarto acuto del miocardio negli ultimi 90 giorni, angina instabile o grave insufficienza cardiaca), ipotensione grave. Cecità monolaterale da neuropatia ottica ischemica anteriore non arterica (NAION), o disturbi ereditari degenerativi accertati della retina, come retinite pigmentosa; grave insufficienza epatica e renale.

Attivatori della guanilato ciclasi

Effetti collaterali: anemia, cefalea, palpitazioni, ipotensione, emottisi, epistassi, congestione nasale, dispepsia, diarrea, nausea, vomito, gastrite, malattia da reflusso gastroesofageo, disfagia, dolore gastrointestinale e addominale, stipsi, dilatazione addominale.

Interazioni: antimicotici azolici (ketoconazolo, itraconazolo), inibitori delle proteasi (ritonavir) (ne aumentano le concentrazioni plasmatiche); antiacidi (idrossido di alluminio/idrossido di magnesio), bosentan, fenitoina, carbamazepina, fenobarbital, ne riducono le concentrazioni plasmatiche; nitrati (potenziamento effetto ipotensivante).

Controindicazioni: somministrazione congiunta con inibitori di PDE-5. Severa compromissione epatica (Child Pugh C); gravidanza, somministrazione congiunta con nitrati o donatori di ossido d'azoto (come nitrito d'amile) in qualsiasi forma; pazienti con pressione arteriosa sistolica <95 mmHg all'inizio del trattamento.

Prostanoidi

Effetti collaterali: flushing, cefalea, ipotensione, cardiopalmo, disturbi gastrointestinali, diarrea, nausea, vomito, dolore alle gambe, dolore all'articolazione mandibolare, tosse secca, broncospasmo, prurito ed eruzioni cutanee; trombocitopenia ed episodi emorragici; edema periferico; ansia e nervosismo; dolore e infiammazione nel punto di infusione (treprostinil ed epoprostenolo).

Interazioni: rischio di ipotensione se associati ad altri agenti antipertensivi o vasodilatatori; aumento del rischio emorragico se associato ad anticoagulanti e antiaggreganti; aumento della clearance epatica dell'attivatore tissutale del plasminogeno; furosemide (solo debolmente) e gemfibrozil aumentano la concentrazione plasmatica di treprostinil mentre la rifampicina, carbamazepina, fenobarbitale fenitoina la riducono; aumento delle concentrazioni di digossina con epoprostenolo.

Controindicazioni: insufficienza cardiaca congestizia dovuta a disfunzione ventricolare sinistra grave; compromissione epatica grave (classe C di Child-

Pugh); condizioni attive di sanguinamento; coronaropatia grave o angina instabile; infarto miocardico negli ultimi 6 mesi; aritmie gravi, eventi cerebrovascolari (es. attacchi ischemici transitori, ictus) negli ultimi 3 mesi; ipertensione polmonare provocata da occlusione venosa; valvulopatie congenite o acquisite con disturbi della funzione miocardica clinicamente rilevanti non associati a ipertensione polmonare.

LETTURE CONSIGLIATE

Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, et al. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). *Circulation*. 2010;122:164-172.

Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2016;37:67-119.

Herve P, Lau E, Sitbon O, et al. Criteria for diagnosis of exercise pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2015;46:728-737.

Hoepfer MM, Bogaard HJ, Condliffe R, et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(Suppl):D42-D50.

CARDIOMIOPATIE

Le cardiomiopatie costituiscono un gruppo eterogeneo di malattie in cui le alterazioni strutturali e funzionali del cuore si realizzano in assenza di coronaropatie, ipertensione arteriosa, malattie valvolari o cardiopatie congenite in grado di spiegare le anomalie osservate. Le cardiomiopatie sono classificate in fenotipi morfologici e funzionali e, nell'ambito di ciascun fenotipo, si riconoscono forme familiari e non. Le prime hanno un'eziologia frequentemente genetica che, attraverso alterazioni meccaniche e/o elettrofisiologiche a carico del muscolo cardiaco, inducono l'ipertrofia o dilatazione delle camere ventricolari e predispongono alla comparsa di aritmie ripetitive e minacciose. Le cardiomiopatie sono classificate anche secondo le loro principali caratteristiche fisiopatologiche, in cui il dato dominante è l'interessamento diretto del muscolo cardiaco. Qualora tale interessamento strutturale sia associato ad altre patologie del cuore o malattie sistemiche, esse si definiscono specifiche. Le cardiomiopatie comprendono: la forma dilatativa, l'ipertrofica, la restrittiva, la cardiopatia aritmogena del ventricolo destro e le forme non classificate (come il ventricolo sinistro non compattato). I sintomi sono comuni e comprendono: palpitazioni, dispnea, dolore toracico e sincope o episodi pre-sincopali. I pazienti con forme lievi possono avere una normale aspettativa di vita, mentre quelli con forme più severe sono esposti a un rischio aumentato di complicanze cardiovascolari o emboliche, quali l'ictus, lo scompenso cardiaco e la morte aritmica improvvisa. Nel Box 1.10 sono riportate le principali caratteristiche distintive delle varie forme.

Box 1.10 – Caratteristiche differenziali delle cardiomiopatie

	Ipertrofica	Dilatativa	Restrittiva	ARVC
Eziologia	Genetica	Miocardite metabolica/ endocrina Genetica	Infiltrativa o malattia da accumulo endomiocardica (es., sindrome di Löffler, carcinoidi) Genetica	Genetica
FE	Aumentata	Ridotta	2-0%	Conservata fino allo stadio finale
Dimensioni telediastoliche del VS	Ridotte	Aumentate	Normali	Normali fino allo stadio finale; VD dilatato
Spessori parietali del VS	Aumentati	Normali/ridotti	Normali o lievemente aumentati	Normali
Dimensioni atriali	Aumentate	Aumentate	Molto aumentate	AS normale, AD dilatato
Alterazioni valvolari	Insufficienza mitralica (SAM)	Insufficienza mitralica (funzionale) e tricuspoidale negli stadi avanzati	Insufficienza mitralica e tricuspoidale, raramente di grado severo	Insufficienza tricuspoidale nella forma severa
Sintomatologia	Dispnea, dolore toracico, sincope e ortopnea nelle fasi avanzate, DPN	Dispnea, affaticamento e ortopnea nelle fasi avanzate, DPN	Dispnea, affaticamento e ortopnea nelle fasi avanzate, DPN e SC destro	Palpitazioni, sincope e SC destro nelle fasi avanzate
Aritmie associate	FA, TV, alterazioni della conduzione in PRKAG2, mitocondriale e Fabry	TV, arresto cardiaco in malattia di Chagas, miocardite a cellule giganti, laminopatie	FA, alterazioni della conduzione in sarcoidosi, amiloidosi, desminopatia	Ectopia ventricolare e TV

AD, atrio destro; ARVC, cardiomiopatia ventricolare destra aritmogena; AS, atrio sinistro; DPN, dispnea parossistica notturna; FA, fibrillazione atriale; FE, frazione di eiezione; SAM, movimento sistolico anteriore; SC, scompenso cardiaco; TV, tachicardia ventricolare; VD, ventricolo destro; VS, ventricolo sinistro.

La classificazione delle cardiomiopatie si è modificata ripetutamente per l'avanzare delle conoscenze; dal 2013 è in vigore la classificazione MOGE(S), basata sulla definizione genotipo-fenotipo e che tiene conto di cinque criteri: morfo-funzionali (M), il coinvolgimento d'organo (O), la genetica o il pattern di ereditarietà (G), l'eziologia (E) e lo stato funzionale (S) valutato secondo gli stadi (A-D) proposti dall'American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) e/o le classi funzionali (I-IV) della New York Heart Association (NYHA) (Box 1.11).

Oltre alla valutazione clinica, la diagnosi si fonda su alcuni esami strumentali che consentono anche un corretto inquadramento prognostico. Tra questi ricordiamo l'ecocardiogramma M-B mode con flussimetria Doppler che consente di ottenere importanti informazioni morfo-funzionali del cuore come le dimensioni cavitare e la loro geometria, la cinesi globale e segmentaria, la frazione di eiezione, la stima dei volumi e delle pressioni ventricolari, la valutazione della funzione diastolica e valvolare, nonché l'eventuale presenza di formazioni trombotiche. A integrazione dell'ecocardiografia, può essere utilizzata la risonanza magnetica cardiaca che, in alcuni casi, può contribuire alla definizione eziologica della cardiomiopatia. L'elettrocardiografia, sia standard sia dinamica secondo Holter, è utilizzata per la documentazione di eventuali turbe della conduzione intraventricolare o aritmie, sia ipo- sia iper-cinetiche, e del loro significato prognostico.

CARDIOMIOPATIA DILATATIVA

La cardiomiopatia dilatativa (CMD) è una patologia del muscolo cardiaco caratterizzata da dilatazione e disfunzione contrattile del ventricolo sinistro, in assenza di coronaropatia o patologie valvolari o del pericardio. Ha una prevalenza di 1:2500 nella popolazione generale e un'incidenza annua di circa 7 casi su 100.000; è la cardiomiopatia più comune nei bambini. È probabile che prevalenza e incidenza siano sottostimate poiché, in genere, la patologia si sviluppa lentamente e il paziente diventa sintomatico solo in fase avanzata. Colpisce entrambi i sessi, ma le forme associate ai disordini neuromuscolari o a errori congeniti del metabolismo si riscontrano maggiormente nel sesso maschile poiché presentano, più frequentemente, una trasmissione X-linked. In base all'eziologia si possono distinguere cause genetiche e acquisite di CMD.

CMD GENETICA/FAMILIARE

Nel 30-50% dei casi, la CMD ha un'origine familiare, sostenuta da mutazioni genetiche ereditate o di nuova insorgenza. In oltre il 60% dei casi, la trasmissione ereditaria è autosomica dominante e si manifesta con un quadro tipico di scompenso cardiaco (CMD isolata) o con aritmie sia ipercinetiche sia ipocinetiche. Molteplici sono i geni associati alla CMD; in particolare, si tratta di geni che codificano per proteine sarcomeriche (es. titina, catena pesante della miosina), del citoscheletro (es. desmina), proteine della membrana nucleare (es. lamina A/C, timopoiatina), proteine di membrana e canali ionici (es. fosfolambano, presenilina), proteine del complesso glicoproteina-distrofina (es. distrofina, sarcoglicani), desmosomi (es. desmoplachina, desmogleina), proteine mitocondriali (es. frataxina) e della matrice extracellulare (es. alfa laminina). Nel 2-5% dei casi familiari si ha un'ereditarietà X-linked; di questi, i disordini neuromuscolari rappresentano circa il 30%, in particolare le distrofie muscolari di Duchenne, Becker ed Emery-Dreifuss.

Box 1.11 – Classificazione delle cardiomiopatie (CM) secondo i criteri MOGE(S)

M Fenotipo morfo- funzionale	O Coinvolgimento di organi e sistemi	G Pattern di ereditarietà	E Eziologia	S Stadio
Diagnosi di CM nel probando (DCM, HCM, RCM, ARVC/D, LVNC)	Anamnesi e valutazione clinica	Counseling genetico con albero genealogico	Test genetico nel probando	Stato funzionale ACC/AHA, NYHA
	Coinvolgimento d'organo: organi e tessuti extracardiaci	Familiare (ereditarietà AD, AR, XL [recessiva o dominante]) o matrilinea	Positivo: valutazione genetica nei parenti genetici	
	Valutazione multidisciplinare in accordo alle necessità cliniche o alle ipotesi diagnostiche	Non familiare, fenotipicamente sporadica	Negativo: altro test su nuovi geni; monitoraggio costante dei parenti	
		Membri della famiglia sani con ECG ed ecografia normali		
D dilatativa H ipertrofica R restrittiva R EMF	H cuore LV: ventricolo sinistro RV: ventricolo destro RLV: biventricolare M muscolare (scheletrico) N nervoso C cutaneo	N storia familiare negativa U storia familiare non nota AD autosomica dominante AR autosomica recessiva XLD X-linked dominante	G causa genetica OC carrier obbligato ONC non-carrier obbligato DN de novo Neg test genetico negativo per le mutazioni familiari note	Gli stadi ACC-AHA sono indicati con lettere A, B, C, D NA Non applicabile NU Non utilizzato Seguito dalla classe

seguito

M Fenotipo morfo- funzionale	O Coinvolgimento di organi e sistemi	G Pattern di ereditarietà	E Eziologia	S Stadio
A ARVC M: maggiore m: minore c: categoria LV: ventricolo sinistro RV: ventricolo destro RLV: biventricolare NC LVNC (LV non compatto) E Early, con il tipo (D, H, R) in parentesi NS Fenotipo non specifico NA Informazione non disponibile 0 Non affetto	E oculare A uditivo K renale G gastrointestinale LI fegato Lu polmone S scheletrico 0 assenza di coinvolgimento d'organo o di sistema; nei familiari portatori sani la mutazione è specificata nella sezione E e l'ereditarietà in G	XLR X-linked recessiva XL X-linked M matrilinea 0 storia familiare non indagata Undet ereditarietà ancora indeterminata S fenotipicamente sporadica (apparente o reale)	N difetto genetico non identificato 0 nessun test genetico G-A-TTR amiloidosi genetica G-HFE emocromatosi Cause non genetiche M miocardite V infezione virale (aggiungere il virus identificato) AI autoimmune/ immunomediato A amiloidosi (indicare il tipo: A-K, A-L, A-SAA) I infezione non virale (indicare l'agente infettivo) T tossicità (indicare cause, droghe) Eo ipereosinofilia 0 altro	NYHA in numero romano I, II, III, IV

ACC/AHA, American College of Cardiology/American Heart Association; AD, autosomica dominante; AR, autosomica recessiva; ARVC/D, cardiomiopatia/dilatazione aritmogena del ventricolo destro; A-K, amiloidosi da catene pesanti; A-L, amiloidosi da catene leggere; A-SAA, amiloidosi sierica amiloide A; DCM, cardiomiopatia dilatativa; ECG, elettrocardiogramma; HCM, cardiomiopatia ipertrofica; LVNC, cardiomiopatia del ventricolo sinistro non compattato; NYHA, New York Heart Association; RCM, cardiomiopatia restrittiva; XL, X-linked.

CMD ACQUISITA

Le cause di CMD acquisita sono infettive, autoimmuni, tossiche (metalli pesanti, chemioterapia, sostanze di abuso), endocrine e nutrizionali. Altra forma di CMD acquisita è quella peri-partum (incidenza da 1:3000 a 1:15.000), a eziopatogenesi immunitaria, che si manifesta clinicamente, in assenza di cardiopatie preesistenti, o nelle ultime settimane di gestazione o nei primi mesi dopo il parto. Il rischio sembra essere maggiore nelle gravide di età avanzata, ipertese o malnutrite. Tra i chemioterapici vanno ricordate le antracicline, soprattutto se ad alte dosi e in associazione alla radioterapia, e gli inibitori della tirosin-chinasi. Tra le forme endocrino-metaboliche, i disturbi del metabolismo del ferro, del calcio-fosforo, la deplezione di magnesio, le alterazioni della funzionalità tiroidea, il diabete, l'obesità e il feocromocitoma si possono associare a disfunzione ventricolare sinistra.

FISIOPATOLOGIA E PRESENTAZIONE CLINICA

Il meccanismo fisiopatologico fondamentale della CMD è rappresentato dalla riduzione della funzione sistolica ventricolare sinistra a causa della ridotta funzione contrattile. Inizialmente, anche se dilatata, la camera ventricolare mantiene un'adeguata portata cardiaca attraverso l'aumento del volume e della pressione telediastolica (legge di Frank-Starling). Il paziente è ancora asintomatico o riferisce dispnea e cardiopalmo per sforzi di una certa entità. Poiché la dilatazione ventricolare non è compensata dall'ipertrofia parietale, si ha un aumento del consumo miocardico di O_2 , responsabile del progressivo deterioramento della funzione contrattile. La dilatazione ventricolare favorisce la dislocazione dei muscoli papillari con conseguente insufficienza mitralica secondaria e aumento della pressione nel circolo polmonare. Tali alterazioni favoriscono la riduzione della portata cardiaca efficace e la comparsa dei segni e sintomi dello scompenso cardiaco sinistro, con conseguente attivazione dei diversi sistemi neuroormonali che, a loro volta, contribuiranno al peggioramento clinico del paziente. Quando presenti, i segni e i sintomi clinici sono imputabili alla bassa portata cardiaca e alla congestione venosa polmonare. A causa dell'ipertensione polmonare, il paziente lamenta dispnea, dapprima da sforzo e, poi, con il peggiorare della funzione ventricolare, anche a riposo, fino all'ortopnea e alla dispnea parossistica notturna. Nella CMD peri-partum la sintomatologia iniziale è solitamente caratterizzata da ortopnea e dispnea per sforzi minimi fin dalle prime settimane dopo il parto, quando in genere si riduce l'ipervolemia della gravidanza. In seguito, la paziente diviene ipotesa e tachicardica; l'aia cardiaca è aumentata con spostamento a sinistra dell'itto della punta; all'auscultazione è presente un III o IV tono (ritmo di galoppo) e un soffio olosistolico sul focolaio della punta, se coesiste insufficienza mitralica funzionale. La congestione venosa sistemica si associa a segni e sintomi quali nausea, inappetenza, epatalgia, turgore delle giugulari, ascite ed edemi periferici.

PRINCIPI DI TERAPIA

Accanto alle terapie specifiche per le forme acquisite, quella di supporto si avvale degli stessi presidi terapeutici necessari per lo scompenso cardiaco congestizio (vedi "Scompenso cardiaco"), fino alle terapie interventistiche

utilizzabili nello scompenso cardiaco avanzato (pacing biventricolare, ICD, dispositivi di assistenza ventricolare e trapianto cardiaco). Nei pazienti con fibrillazione atriale (parossistica o permanente), o con evidenza di trombosi endoatriale o ventricolare è necessario ricorrere alla terapia con anticoagulanti orali. Nelle forme da cardiotossicità da antracicline, vi sono evidenze che un trattamento combinato a dosi crescenti di ACE-inibitore (enalapril) e β -bloccante (carvedilolo) possa ridurre significativamente il rischio di dilatazione ventricolare sinistra. Nella CMD peri-partum, accanto al miglioramento dei sintomi con diuretici e ACE-inibitori, vi sono evidenze, anche se su piccoli numeri, che la bromocriptina somministrata per os (2,5 mg \times 2 volte/die per 2 settimane, poi 2,5 mg/die \times 6 settimane) possa migliorare in modo significativo la funzione ventricolare sinistra e la prognosi *quoad vitam* nei 6 mesi successivi. In generale, la prognosi delle forme genetiche della CMD è strettamente correlata alla severità della malattia e alla risposta al trattamento; nei pazienti con malattia particolarmente severa la sopravvivenza a 5 anni è inferiore al 50%; pertanto, è necessario ricorrere al trapianto cardiaco. Alla luce di quanto esposto, è assolutamente fondamentale, nel momento in cui si pone diagnosi di CMD, eseguire uno screening familiare nei parenti di primo grado del soggetto malato. In particolare, pur mancando un algoritmo univoco, accanto alla valutazione clinica vanno eseguiti un ECG standard a 12 derivazioni e un ecocardiogramma da ripetere periodicamente.

CARDIOMIOPATIA IPERTROFICA

La cardiomiopatia ipertrofica (CMI) è caratterizzata prevalentemente da un'ipertrofia ventricolare sinistra (IVS) che non può essere giustificata da condizioni da aumentato sovraccarico di pressione o di volume come l'ipertensione arteriosa o le valvulopatie. La sua prevalenza è compresa tra lo 0,2 e lo 0,5% e la malattia si può riscontrare in tutte le razze. La distribuzione è simile in entrambi i sessi, sebbene questa condizione venga diagnosticata meno frequentemente nelle donne. L'ereditarietà è autosomica dominante e, nel 50-60% dei casi, si riscontrano mutazioni nei geni che codificano per le proteine contrattili del sarcomero; vi sono notevoli differenze nella penetranza e nell'espressività.

FISIOPATOLOGIA E PRESENTAZIONE CLINICA

Nelle varianti più comuni della CMI, anche se l'ipertrofia, in genere, coinvolge il setto interventricolare (SIV), si possono avere pattern differenti; in particolare, quello concentrico, medio-ventricolare e apicale. Infine, nel 40% circa dei casi, è possibile osservare anche l'ipertrofia del ventricolo destro. In genere, la valvola mitrale è anormale e i muscoli papillari ipoplastici e dislocati anteriormente favorendo, in alcuni casi, durante la sistole, il movimento in avanti del lembo mitralico anteriore (LAM).

Dal punto di vista istologico, accanto all'ipertrofia dei cardiomiociti, si ha un disallineamento degli stessi (>10% dei cardiomiociti del SIV, marker molto specifico) e un aumento del collagene interstiziale, che riducono la compliance diastolica del ventricolo sinistro con conseguente aumento della pressione telediastolica ventricolare e la comparsa dei sintomi (minore tolleranza allo sforzo, ischemia miocardica, sincope). Nelle fasi iniziali, la funzione sistolica globale è ancora conservata, ma nel tempo va incontro a un progres-

sivo deterioramento; inoltre, l'elevata pressione di riempimento ventricolare sinistro condiziona l'ingrandimento dell'atrio con comparsa di fibrillazione atriale. Inoltre, l'elevata velocità del flusso ematico nel tratto ristretto trascina, durante la sistole, il LAM verso il SIV (effetto Venturi) causando, in un quarto dei pazienti, un'ostruzione a riposo del tratto di efflusso ventricolare sinistro, mentre in altri l'ostruzione occorre in condizioni di aumentata contrattilità miocardica. La sintomatologia e il decorso della malattia sono variabili, con pazienti completamente asintomatici o paucisintomatici e altri che presentano un deterioramento rapido della funzione cardiaca e sintomi rilevanti; a volte, l'esordio può essere la morte improvvisa aritmica.

PRINCIPI DI TERAPIA

La gestione dei pazienti con CMI si fonda sul counseling familiare, sul controllo dei sintomi e sulla prevenzione delle complicanze. Poiché un parente di primo grado di un paziente ha un 50% di probabilità di malattia, è necessario eseguire, dai 12 anni di età (o prima in casi selezionati) e fino ai 18-21 anni, un ECG a 12 derivazioni e un ecocardiogramma ogni 12-18 mesi; successivamente, ogni 5 anni. È importante evitare l'esercizio fisico intenso e lo sport a livello agonistico.

Terapia medica

La terapia farmacologica rappresenta il cardine per la gestione dei sintomi nei pazienti senza gradiente all'efflusso del ventricolo sinistro. In particolare, i β -bloccanti possono migliorare il dolore toracico e la dispnea, il loro dosaggio va titolato per ridurre la frequenza cardiaca a riposo <70 bpm, e per non superare i 130-140 bpm all'acme dello sforzo. In alternativa, possono essere usati i calcio-antagonisti non diidropiridinici come il verapamil, che migliora anche la funzione diastolica ventricolare sinistra. I diuretici trovano indicazione nei soggetti con persistenza della dispnea da sforzo nonostante terapia di base con β -bloccanti o calcio-antagonisti non-diidropiridinici, e vanno utilizzati con cautela poiché possono ridurre drasticamente la volemia e quindi l'output cardiaco.

Nei pazienti con ostruzione sintomatica è necessario ridurre il gradiente transaortico. In genere, circa il 60% dei pazienti risponde positivamente alla terapia con β -bloccanti; quando sono inefficaci, è raccomandata la sostituzione con un calcio-antagonista non-diidropiridinico (es. verapamil, diltiazem). Se, nonostante terapia con β -bloccanti o calcio-antagonisti, permangono sintomi gravi, è raccomandata l'aggiunta della disopiramide all'uno o all'altro farmaco. Nei pazienti con ipotensione acuta che non risponde alla somministrazione di liquidi, è raccomandata la somministrazione ev di fenilefrina (o di altro vasocostrittore senza attività inotropica), da sola o in combinazione con β -bloccanti. Gli antiaritmici di classe III (sotalolo o amiodarone) dovrebbero essere usati con cautela a causa del potenziale effetto pro-aritmico. La comparsa di fibrillazione atriale si associa a un elevato rischio tromboembolico, pertanto la terapia anticoagulante va fortemente raccomandata.

Terapia interventistica

Le altre possibili opzioni, in caso di un'ostruzione significativa all'efflusso, includono: il pacing atrioventricolare sequenziale, l'ablazione alcolica percutanea del SIV e la mioectomia che è presa in considerazione in caso di

gradiente superiore o uguale a 50 mmHg, in pazienti ancora sintomatici nonostante la terapia medica. Essa è capace di abolire o ridurre significativamente il gradiente nel 95% dei casi. Le principali complicanze periprocedurali sono rappresentate dal blocco atrioventricolare e da eventuali difetti del SIV.

Il rischio annuo di morte improvvisa è dello 0,5-1%; pertanto, deve essere attentamente valutata l'impianto di ICD anche in prevenzione primaria.

CARDIOMIOPATIA RESTRITTIVA

La cardiomiopatia restrittiva (CMR), più rara rispetto alle altre forme, è una malattia del miocardio caratterizzata da alterata distensibilità dei ventricoli che, tuttavia, hanno dimensioni normali e funzione sistolica conservata. Incidenza e prevalenza negli adulti non sono ben conosciute; tuttavia, la maggior parte delle CMR è secondaria a disordini sistemici. In particolare, tra le forme secondarie vanno annoverati quelli infiltrativi (amiloidosi, sarcoidosi), le patologie da accumulo emocromatosi, malattia di Fabry, glicogenosi), la fibrosi da radiazioni, da farmaci (doxorubicina, serotonina) o in corso di sclerodermia e i disordini endomiocardici (fibrosi, sindrome ipereosinofila). In queste forme la compromissione cardiaca è espressione del disordine multisistemico; in genere, la CMR si manifesta nella fase avanzata della malattia sistemica. Circa il 30% delle CMR sono primitive, determinate da mutazioni a carico dei geni che codificano per proteine del sarcomero cardiaco; in particolare, la troponina I e la catena pesante della β -miosina. Mutazioni a carico del gene che codifica per la desmina inducono una forma di CMR con anomalie della conduzione atrioventricolare e che si associa a miopatia scheletrica.

FISIOPATOLOGIA E PRESENTAZIONE CLINICA

Elemento fisiopatologico comune alle CMR è la disfunzione diastolica ventricolare causata dalla maggiore rigidità di parete pur in assenza di ipertrofia parietale. All'istologia, il reperto più frequente è la fibrosi interstiziale, spesso a macchia di leopardo, responsabili dell'aumentata rigidità di parete. La ridotta distensibilità ventricolare si traduce in un incremento delle pressioni di riempimento ventricolare con aumento della pressione telediastolica e conseguente riduzione del volume telediastolico ventricolare; la funzione sistolica è normale o di poco alterata. L'aumentata pressione di riempimento ventricolare causa, a sua volta, aumento della pressione endoatriale e ipertensione polmonare. L'ingrandimento atriale facilita la comparsa di aritmie sopraventricolari, in particolare la fibrillazione atriale, mentre l'ipertensione polmonare è responsabile dei segni e sintomi più frequentemente riportati: dispnea da sforzo, prima, e a riposo, poi; ortopnea, dispnea parossistica notturna, rinforzo del II tono, ritmo di galoppo e rumori umidi polmonari. Non è infrequente la comparsa di trombosi endoaorticole. Nella congestione venosa sistemica sono presenti: turgore delle giugulari, epatomegalia dolente, ascite ed edemi declivi. È raro che la morte improvvisa sia la prima e unica manifestazione della malattia.

PRINCIPI DI TERAPIA

L'approccio farmacologico generale si basa sui farmaci utilizzati nello scompenso cardiaco; in particolare, gli ACE-inibitori e i β -bloccanti vengono

raccomandati, anche se sono pochi i dati relativi a un possibile beneficio clinico. I diuretici migliorano i sintomi di congestione, ma vanno utilizzati con attenzione per non ridurre eccessivamente la volemia e, quindi, la portata cardiaca in un cuore che non riesce ad aumentare il riempimento diastolico per la rigidità di parete. Il decorso clinico della CMR è, in genere, lento e progressivo, con una probabilità di sopravvivenza di circa 10 anni dal momento della diagnosi, fatta eccezione per l'amiloidosi da catene leggere (AL) che progredisce più rapidamente ed è poco responsiva al trattamento per lo scompenso cardiaco.

In pazienti con CMR secondarie, va considerato il trattamento specifico per la malattia sistemica sottostante. Nella sarcoidosi la terapia con corticosteroidi può migliorare le aritmie, ma non è chiaro l'effetto sulla progressione dello scompenso cardiaco. Nell'emocromatosi, i salassi e la terapia chelante del ferro (deferossamina) possono migliorare la funzionalità cardiaca prima che il danno cellulare diventi irreversibile. La terapia specifica della sindrome ipereosinofila prevede l'uso dei corticosteroidi, dell'inibitore della tirosin-chinasi imatinib e farmaci di seconda linea come l'idrossiurea e l'interferone- α . In tutte queste forme non si può, comunque, prescindere dal trattamento della condizione di scompenso cardiaco. Nelle fasi avanzate il trapianto cardiaco rimane un'opzione possibile; tuttavia, se si opta per tale scelta, bisogna monitorare attentamente il paziente poiché potrebbe svilupparsi un'ipertensione polmonare con necessità di un trapianto di cuore/polmoni. Nell'amiloidosi il trapianto cardiaco rimane controverso; comunque, nei pazienti con AL è stato sperimentato un protocollo con trapianto cardiaco associato a chemioterapia ad alte dosi e trapianto di cellule staminali. Infine, fondamentale nelle CMR è il trattamento con anticoagulanti, sia nel caso di comparsa di fibrillazione atriale, sia in caso di trombosi endocavitaria, al fine di prevenire la comparsa di eventi tromboembolici.

CARDIOMIOPATIA ARITMOGENA DEL VENTRICOLO DESTRO

La cardiomiopatia/displasia aritmogena del ventricolo destro (ARVC/D) è una malattia primitiva del miocardio, geneticamente determinata e caratterizzata dalla presenza di alterazioni morfo-funzionali del ventricolo destro (VD), secondarie alla sostituzione adiposa o fibroadiposa dei cardiomiociti e successiva dilatazione e assottigliamento del miocardio ventricolare. Tutto ciò comporta una condizione di disomogeneità elettrofisiologica locale che favorisce la costituzione di circuiti di rientro responsabili della comparsa delle aritmie ventricolari che, in alcuni casi, possono esitare anche nella morte improvvisa. L'ARVC/D riconosce un'eziologia ereditaria con una trasmissione prevalentemente autosomica dominante, a penetranza incompleta e una prevalenza da 1/1000 a 1/5000 soggetti nella popolazione generale. A oggi, sono stati identificati 13 geni associati alla malattia; la maggior parte delle mutazioni riguarda geni che codificano per le proteine che compongono i desmosomi dei cardiomiociti, in particolare: la placofilina 2 (11-51% dei casi), la desmogleina (3-20% dei casi), la desmoplachina (1-7% dei casi), la desmocollina 2 (1-7% dei casi) e la placoglobina (0,5-16% dei casi). Le suddette mutazioni aumentano la suscettibilità del miocardio agli effetti dannosi dello stress meccanico, favorendo la morte del cardiocita, con attivazione dei processi infiammatori e di sostituzione con tessuto

fibroadiposo. Inizialmente, le alterazioni strutturali possono essere assenti o poco evidenti e, tipicamente, confinate nel tratto di afflusso, in quello di efflusso o all'apice del VD (triangolo della displasia).

FISIOPATOLOGIA E PRESENTAZIONE CLINICA

L'espressione clinica della malattia è estremamente variabile. Nella fase iniziale, i pazienti possono essere completamente asintomatici, anche se sono a rischio di morte improvvisa, soprattutto durante l'esecuzione di sforzi fisici di una certa intensità. Segue, poi, la fase aritmica caratterizzata da aritmie ventricolari sintomatiche che variano dall'extrasistolia complessa fino alle tachiaritmie maggiori, sostenute o non, che sono percepite come palpitazioni o vere e proprie sincopi. Le alterazioni strutturali e funzionali del VD sono evidenziabili attraverso le metodiche di imaging (ecocardiografia, risonanza magnetica). Ovviamente, quando la malattia interessa diffusamente il miocardio ventricolare, il fenotipo prevalente è quello della CMD e il quadro clinico quello dello scompenso cardiaco congestizio.

PRINCIPI DI TERAPIA

L'obiettivo principale del trattamento dell'ARVC/D è quello di prevenire la morte aritmica improvvisa e lo scompenso cardiaco congestizio; gli altri obiettivi sono rappresentati dal rallentamento della progressione della malattia, se possibile, e il miglioramento dei sintomi e della qualità di vita. Le possibilità terapeutiche includono le modifiche dello stile di vita, la terapia farmacologica e interventistica (ablazione trans-catetere, ICD) e, quando possibile, il trapianto cardiaco. Rispetto ai soggetti sedentari, i giovani che praticano sport agonistico hanno un rischio 5 volte maggiore di morte improvvisa; inoltre, gli sport di resistenza e l'esercizio fisico intenso e continuativo aumentano le probabilità che un paziente portatore di una mutazione possa sviluppare più precocemente il fenotipo della malattia. Pertanto, l'attività sportiva va sconsigliata non solo ai pazienti con diagnosi definitiva ma anche ai portatori di mutazione. Non vi è, invece, controindicazione assoluta all'attività fisica di lieve intensità, soprattutto se il paziente è in trattamento con β -bloccanti.

Terapia medica

È noto che le aritmie ventricolari e l'arresto cardiaco sono favoriti dalla stimolazione adrenergica che provoca la dispersione della refrattarietà ventricolare e la comparsa di post-potenziali. Inoltre, in questi pazienti è stata dimostrata anche la riduzione della densità dei recettori β . Pertanto, è assolutamente raccomandato l'utilizzo dei β -bloccanti, non solo nei pazienti con aritmie ventricolari, ma anche in quelli asintomatici con diagnosi accertata. Pur non essendo disponibili studi randomizzati controllati, l'indicazione clinica è che il sotalolo e l'amiodarone (da solo o in combinazione con i β -bloccanti) rappresentano i farmaci più efficaci e sicuri per il trattamento sintomatico delle aritmie ventricolari, anche se non vi sono evidenze sulla prevenzione della morte improvvisa. Nelle fasi avanzate della malattia, quando prevale il quadro clinico della cardiomiopatia dilatativa, è necessario introdurre la terapia farmacologica per il trattamento dello scompenso cardiaco che prevede l'impiego di ACE-inibitori/sartani, antialdosteronici e diuretici, oltre che, ovviamente, i β -bloccanti.

Terapia interventistica

L'ablazione trans-catetere è un'opzione terapeutica per quei pazienti con tachicardia ventricolare recidivante e resistente alla terapia antiaritmica o in presenza di intolleranza farmacologica, e quando la tachicardia riconosce un meccanismo di macro-rientro sostenuto dalla cicatrice fibroadiposa. Questo perché l'incidenza di recidive aritmiche nel follow-up è elevata. Per quanto attiene l'impianto dell'ICD, gli studi pubblicati dimostrano, in maniera definitiva, che l'impianto di ICD in prevenzione secondaria migliora la prognosi a lungo termine. In particolare, nei pazienti con precedenti di arresto cardiaco o tachicardia ventricolare sostenuta, specialmente se emodinamicamente instabile, il dispositivo previene la morte improvvisa. Le indicazioni all'impianto dell'ICD in prevenzione primaria rimangono da definire, anche se alcuni studi clinici hanno cercato di identificare possibili predittori di rischio aritmico. In particolare, la tachicardia ventricolare non sostenuta e la disfunzione ventricolare di grado moderato-severa costituiscono i principali indicatori di rischio aritmico tra i pazienti asintomatici. In questi pazienti, l'indicazione all'impianto di ICD deve essere individualizzata tenendo in considerazione non solo il peso dei fattori di rischio, ma anche del rischio potenziale di complicanze e delle limitazioni della qualità di vita. Infine, il trapianto cardiaco è indicato nei pazienti con ARVC/D che sviluppano complicanze aritmiche refrattarie alla terapia farmacologica e non farmacologica (ablazione trans-catetere e ICD) e/o presentano scompenso cardiaco congestizio intrattabile.

LETTURE CONSIGLIATE

- Ommen SR, Mital S, Burke MA, et al. 2020 AHA/ACC Guideline for the diagnosis and treatment of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *JACC* 2020;e19-240.
- 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 Heart J*. 2016;37:2129-2200.

CARDIOPATIA ISCHEMICA

La cardiopatia ischemica (CI) è una patologia cronica e progressivamente evolutiva che si rende clinicamente manifesta quando si verifica una condizione di discrepanza tra richiesta metabolica e apporto ematico al miocardio. Rappresenta la maggiore causa di morbilità e mortalità per malattie cardiovascolari nel sesso maschile ed è responsabile del 27% delle morti nel sesso femminile. Questa condizione clinica può manifestarsi come sindrome coronarica acuta (SCA) o come CI cronica (CIC). Mentre la classificazione della SCA è univoca, molto più difficile è la definizione della CIC per gli intricati rapporti che intercorrono tra sintomatologia, anatomia coronarica e perfusione miocardica.

Nell'ambito della CIC si possono includere i pazienti con evidenze strumentali di ischemia miocardica, chi ha già sofferto di precedenti eventi cardiovascolari, di cui circa il 30% a coronarie normali, e i pazienti già sottoposti a procedure di rivascolarizzazione coronarica percutanea (PCI) o chirurgica tramite bypass aortocoronarico (BPAC). In questo gruppo possono essere

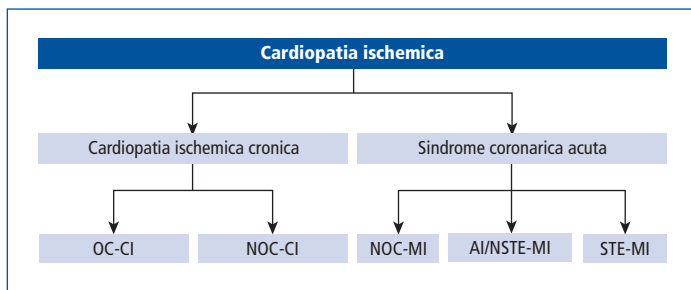


Figura 1.12. Nuova classificazione della cardiopatía ischemica. OC-CI, cardiopatía ischemica con ostruzione coronarica; NOC-CI, cardiopatía ischemica senza ostruzione coronarica; NOC-MI, infarto miocardico senza ostruzione coronarica; AI/NSTE-MI, angina instabile/infarto miocardico senza sopralivellamento di ST; STE-MI, infarto miocardico con sopralivellamento di ST.

Modificata da: Berry C. Stable Coronary Syndromes: The Case for Consolidating the Nomenclature of Stable Ischemic Heart Disease. *Circulation*. 2017;136():437-439.

inclusi anche i pazienti, con infarto miocardico (IM) silente, nei quali vi è il riscontro elettrocardiografico di necrosi o di acinesie localizzate all'ecocardiogramma, e coloro che sono sopravvissuti, da almeno 12 mesi, a un IM acuto. Per tale motivo, recentemente, è stata proposta una nuova classificazione della CI caratterizzata sia dalla modalità di presentazione clinica, sia dallo stato anatomico delle coronarie (Figura 1.12).

BASI FISIOPATOLOGICHE DELLA TERAPIA

Il meccanismo fisiopatologico responsabile della cardiopatía ischemica, sia nella forma acuta sia in quella cronica, è rappresentato dalla malattia aterosclerotica. L'aterosclerosi è una malattia cronicodegenerativa su base infiammatoria, verosimilmente immuno-mediata. Com'è ampiamente documentato, la disfunzione endoteliale rappresenta la lesione più precoce del processo aterosclerotico, capace di attivare una serie di processi flogistico-proliferativi che inducono la formazione e la progressione della placca aterosclerotica. Da un punto di vista patogenetico, essa è caratterizzata da due momenti distinti: da un lato, un processo costante e irreversibile, che conduce, nell'arco di decenni, a una progressiva riduzione del lume vasale; dall'altro, un processo dinamico, e potenzialmente reversibile, che induce la formazione del trombo su una placca instabile (aterotrombosi) e che è responsabile degli eventi clinici. La componente aterosclerotica è responsabile dell'angina stabile cronica, mentre la trombosi coronarica rappresenta la causa primaria della maggior parte delle manifestazioni cliniche della SCA. L'infiammazione e le modificazioni emodinamiche locali svolgono un ruolo importante nella formazione e nell'instabilizzazione della placca. Pertanto, l'aterosclerosi coronarica è un processo complesso e multifattoriale caratterizzato, altresì, dalla diversità dei componenti della placca. A differenza di quella stabile, la placca instabile è caratterizzata da un nucleo lipidico molto sviluppato, da poche cellule muscolari lisce, numerose cellule infiammatorie e da un

sottile "cup" fibroso che riveste il "core" lipidico. La vulnerabilità della placca può dipendere da vari fattori: dallo stress circonferenziale di parete, dalla localizzazione e dalle dimensioni del nucleo lipidico, e dal flusso sulla superficie luminale della placca. Inoltre, la disfunzione endoteliale, interferendo sulla modulazione del tono vascolare, favorisce il rilascio di sostanze vasoconstrictrici locali che interferiscono sulla normale vasomotricità coronarica. Pertanto, non è solo l'entità della placca a condizionare il quadro clinico dell'ischemia miocardica ma, soprattutto, la stabilità della stessa. Infatti, finché essa provoca una riduzione del lume coronarico <75% il paziente può non riferire alcuna sintomatologia in condizioni di riposo. La comparsa di qualsiasi fattore capace di aumentare il lavoro cardiaco e, quindi, il consumo miocardico di O_2 , induce la comparsa d'ischemia miocardica con i suoi correlati clinici (angina, dispnea). Ciò in quanto il cuore non è in grado di adattarsi a un metabolismo anaerobico giacché l'estrazione miocardica di O_2 è massima anche in condizioni di riposo (>70%). Va precisato, inoltre, che anche il tono coronarico, la presenza di circoli collaterali e la pressione diastolica aortica, a parità di grado di ostruzione coronarica, possono influenzare la comparsa dell'ischemia.

La più frequente manifestazione clinica dell'ischemia miocardica è l'angina che consegue a un episodio ischemico. Il meccanismo fisiopatologico responsabile della comparsa di ischemia è rappresentato, come già detto, da uno squilibrio tra aumentata richiesta metabolica e ridotta disponibilità miocardica di O_2 . Tale squilibrio può dare luogo a differenti manifestazioni cliniche, che vanno dall'assenza totale di sintomi all'angina stabile da sforzo, all'IM, alla morte improvvisa. Come già detto, le manifestazioni cliniche della cardiopatia ischemica sono inquadrare come SCA e CIC nelle quali sono operanti meccanismi fisiopatologici differenti.

Fisiopatologia della sindrome coronarica acuta

Il meccanismo fisiopatologico della SCA è riconducibile, nella maggior parte dei casi, a rottura, fissurazione o erosione di una placca aterosclerotica, divenuta instabile, e successiva sovrapposizione trombotica (aterotrombosi) che determina l'occlusione completa e persistente della coronaria. La rottura di placca occorre, più frequentemente, in quelle a elevato contenuto lipidico con cappuccio fibroso assottigliato dall'azione delle metalloproteinasi che sono collagenasi intraplacca di derivazione macrofagica.

La formazione del trombo intracoronarico, a differenza di quanto avviene nel distretto venoso, è avviata dall'attivazione e aggregazione piastrinica con formazione della componente bianca del trombo; ciò giustifica l'impiego di farmaci antiplastrinici sia nella sua manifestazione acuta sia in profilassi secondaria.

Fisiopatologia della cardiopatia ischemica cronica

Il meccanismo fisiopatologico responsabile dell'ischemia e, quindi dell'angina, nella CIC è rappresentato dalla progressiva riduzione del lume vascolare e del flusso coronarico sia per l'accrescimento della placca aterosclerotica sia per fenomeni di alterata vasomotricità coronarica. Tali alterazioni anatomico-funzionali inducono ischemia miocardica per uno squilibrio tra l'aumentata richiesta metabolica miocardica (determinata dall'incremento della frequenza cardiaca e/o della pressione arteriosa) e il non adeguato incremento del flusso intracoronarico, generando la

tipica sintomatologia anginosa o equivalenti ischemici come la dispnea. Altre cause di ischemia miocardica diverse dalla malattia aterosclerotica coronarica comprendono: alterazioni congenite delle coronarie, vasculiti, vasospasmo, esiti di terapia radiante. Inoltre, bisogna ricordare che anche l'interessamento del microcircolo coronarico, in assenza di lesioni interessanti i vasi epicardici, può essere associato a ischemia miocardica e dolore anginoso prevalentemente da sforzo.

PRINCIPI DI TERAPIA

L'angina, sia tipica sia atipica, rappresenta la manifestazione clinica principale sia della SCA sia della CIC e deve essere adeguatamente trattata. La scelta terapeutica deve essere guidata dal meccanismo fisiopatologico coinvolto nella genesi del dolore anginoso, distinguendo tra angina da aumentata richiesta miocardica di ossigeno e angina da ridotto apporto ematico al miocardio (Figura 1.13).

Terapia della sindrome coronarica acuta

Il dolore toracico è il sintomo principale, la cui comparsa avvia l'iter diagnostico-terapeutico nei pazienti con sospetta SCA; l'ECG consente di identificare due categorie di pazienti: (1) quelli con dolore toracico acuto e sopralivellamento persistente del tratto ST (>20 min) (STE) in cui, generalmente, è presente un'occlusione coronarica acuta; (2) pazienti con dolore toracico acuto senza sopralivellamento persistente del tratto ST (SCA-NSTE), nei quali si può riscontrare sopralivellamento transitorio del tratto ST, sottolivellamento transitorio o persistente del tratto ST, inversione, appiattimento o pseudo-normalizzazione dell'onda T. In alcuni casi, l'ECG può anche risultare normale. La SCA-NSTE comprende uno spettro di manifestazioni cliniche che varia dall'assenza di sintomi durante l'ischemia, all'instabilità elettrica o emodinamica, fino all'arresto cardiaco. Oltre a questa classificazione, all'interno della SCA si riconosce l'IM caratterizzato dalla necrosi dei cardiociti (STE-MI e NSTEMI) (Box 1.12), l'angina instabile ovvero l'ischemia miocardica a riposo o in condizioni di minimo sforzo in assenza di necrosi miocardica. I diversi meccanismi che sottendono la presenza di una SCA STE-MI o NSTEMI/angina instabile rendono ragione delle differenze nelle strategie terapeutiche.

I principali obiettivi terapeutici della SCA sono:

- riduzione dell'ischemia e controllo della sintomatologia;
- stabilizzazione emodinamica ed elettrica;
- ripristino tempestivo della perfusione miocardica;
- prevenzione della ricorrenza di ischemia;
- prevenzione del rimodellamento cardiaco.

Nella Tabella 1.7 sono riportate le indicazioni terapeutiche, farmacologiche e non, da istituire nella SCA con STE-MI.

Nella Figura 1.14 è schematizzato il timing organizzativo-gestionale della SCA con STE-MI. Nella Tabella 1.8 si riportano le indicazioni terapeutiche, farmacologiche e non, nella SCA con NSTEMI. Infine, nella Tabella 1.9 sono riportate, schematicamente, le principali caratteristiche dei farmaci antiaggreganti piastrinici.

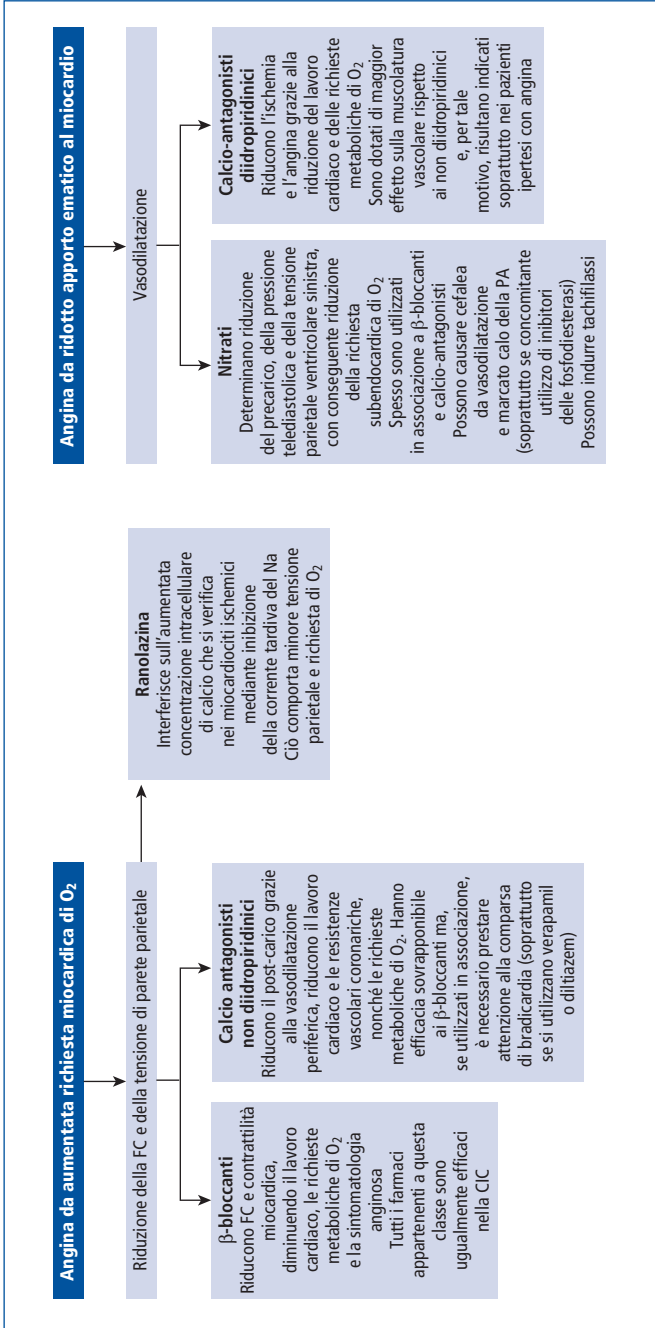


Figura 1.13. Basi fisiopatologiche della terapia dell'angina. CIC, cardiopatia ischemica cronica; FC, frequenza cardiaca; PA, pressione arteriosa.

Box 1.12 – Classificazione clinica dell'infarto miocardico (IM)	
Tipo 1	IM secondario a un evento coronarico primario (erosione e/o rottura, fissurazione o dissecazione della placca)
Tipo 2	IM secondario a ischemia da squilibrio tra richiesta e apporto di O ₂ (spasmo coronarico, embolizzazione coronarica, anemia, aritmie, ipertensione o ipotensione)
Tipo 3	Morte cardiaca improvvisa e inattesa, con arresto cardiaco, spesso accompagnata da sintomi suggestivi di ischemia miocardica, verosimilmente associata a sopralivellamento del tratto ST, o nuovo blocco di branca sinistra, o riscontro angiografico e/o autoptico di recente trombosi coronarica. In ogni caso, la morte si verifica prima del prelievo ematico e i biomarcatori cardiaci non sono ancora elevati
Tipo 4a	IM correlato a procedura coronarica di rivascularizzazione per via percutanea
Tipo 4b	IM associato a riscontro angiografico o autoptico di trombosi intrastent
Tipo 5	IM correlato a intervento di bypass aortocoronarico

Tabella 1.7 – Schemi di terapia nel trattamento dello SC con STE-MI

OSSIGENOTERAPIA SE SaO ₂ <90%	
ANGIOPLASTICA PRIMARIA (FIG. 1.14)	
ANTIAGGREGANTI	Acido acetilsalicilico 160-325 mg/die Clopidogrel 300 mg, poi 75 mg/die Prasugrel 60 mg, poi 10 mg/die Ticagrelor 180 mg/die
FIBRINOLITICI	Alteplase 15 mg ev in bolo, poi 0,75 mg/kg ev (max 50 mg) in 30 min, poi 0,5 mg/kg ev (max 35 mg in 60 minuti) Tenecteplase 30-50 mg ev in bolo secondo il peso corporeo Streptochinasi 1.500.000 U in 30-60 minuti ev
ANTICOAGULANTI	Eparina 70-100 U/kg (max 4000 U), seguito dall'infusione di una dose pari a 12 U/kg/h secondo aPTT Enoxeparina 0,5 mg/kg in bolo
β-BLOCCANTI	Metoprololo 5 mg ev poi 50-200 mg/die Atenololo 5-10 mg ev poi 100 mg/die
ACE-INIBITORI O SARTANI	Captopril 12,5-150 mg/die Enalapril 5-20 mg/die Lisinopril 5-20 mg/die Ramipril 1,25-5 mg/die Zofenopril 7,5-30 mg/die Trandolapril 0,5-2 mg/die Losartan 12,5-100 mg/die Valsartan 80-160 mg/die Candesartan 8-32 mg/die

ACE, enzima di conversione dell'angiotensina; SCA, sindrome coronarica acuta; STE-MI, infarto miocardico con sopralivellamento del tratto ST.

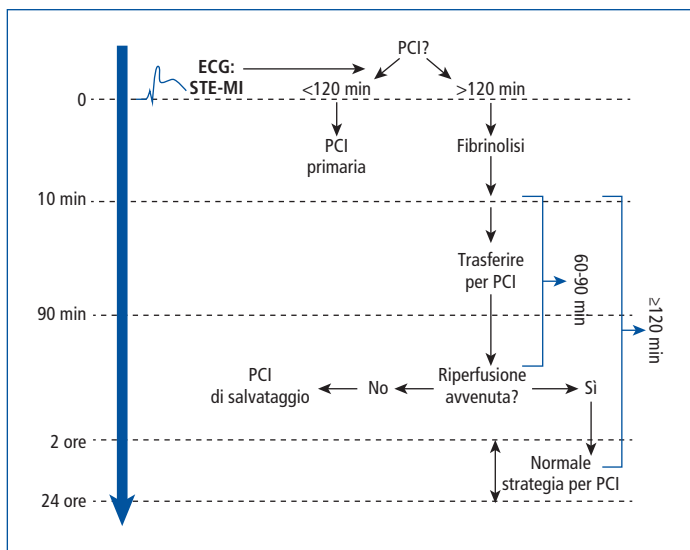


Figura 1.14. La figura illustra il timing della gestione dei pazienti con ECG compatibile con SCA con STE-MI. Dal momento del primo contatto con un medico in grado di interpretare l'ECG, la decisione di effettuare la fibrinolisi, se l'angioplastica primaria (PCI [entro 120 minuti]) non possa essere eseguita, non dovrebbe superare i 10 minuti. Qualora si optasse per una strategia ripercussiva farmacologica l'esecuzione di una PCI di salvataggio dovrebbe avvenire entro 90 minuti dal bolo di fibrinolitico. ECG, elettrocardiogramma; PCI, angioplastica coronarica percutanea; SCA, sindrome coronarica acuta; STE-MI, infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST.

Tabella 1.8 – Schemi di terapia nel trattamento dello SC con NSTEMI

OSSIGENOTERAPIA SE $\text{SaO}_2 < 90\%$	
ANTIAGGREGANTI (TABELLA 1.7)	Acido acetilsalicilico 160-325 mg/die Clopidogrel 300 mg, poi 75 mg/die Se indicata PCI anche: Prasugrel 60 mg, poi 10 mg/die Ticagrelor 180 mg/die
ANTICOAGULANTI	Enoxeparina 1 mg/kg sc ogni 12 ore (secondo età e funzione renale) Fondaparinux 2,5 mg/die sc Eparina 60 U/kg (massimo 4000 U), seguito dall'infusione di una dose pari a 12 U/kg/ora secondo aPTT
NITRATI	10-20 $\mu\text{g}/\text{min}$ secondo emodinamica e sintomatologia
β-BLOCCANTI	Metoprololo 5 mg ev poi 50-200 mg/die Atenololo 5-10 mg ev poi 100 mg/die
CALCIO-ANTAGONISTI (NON DIIDROPIRIDINICI)	Diltiazem 120-360 mg/die
STATINA	Atorvastatina 80 mg

seguito

ACE-INIBITORI O SARTANI	Captopril 12,5-150 mg/die Enalapril 5-20 mg/die Lisinopril 5-20 mg/die Ramipril 1,25-5 mg/die Zofenopril 7,5-30 mg/die Trandolapril 0,5-2 mg/die Losartan 12,5-100 mg/die Valsartan 80-160 mg/die Candesartan 8-32 mg/die
------------------------------------	---

ACE, enzima di conversione dell'angiotensina; aPTT, PCI, rivascolarizzazione coronarica percutanea.

Tabella 1.9 – Caratteristiche dei farmaci antiaggreganti piastrinici

	Clopidogrel	Prasugrel	Ticagrelor
Classe chimica	Tienopiridine	Tienopiridine	Ciclo-pentil-triazolo-pirimidine
Somministrazione	Orale	Orale	Orale
Dosaggio	Dose di carico di 300-600 mg per os seguita da 75 mg/die	Dose di carico di 60 mg per os seguita da 10 mg/die	Dose di carico di 180 mg per os seguita da 90 mg 2 volte/die
Dosaggio nell'IRC			
<ul style="list-style-type: none"> • Stadio 3 (eGFR 30-59 mL/min/1,73 m²) • Stadio 4 (eGFR 15-29 mL/min/1,73 m²) • Stadio 5 (eGFR <15 mL/min/1,73 m²) 	Nessun aggiustamento posologico Nessun aggiustamento posologico Solo per specifiche indicazioni (es. prevenzione della trombosi dello stent)	Nessun aggiustamento posologico Nessun aggiustamento posologico Non raccomandato	Nessun aggiustamento posologico Nessun aggiustamento posologico Non raccomandato
Reversibilità del legame	Irreversibile	Irreversibile	Reversibile
Attivazione	Profarmaco, con metabolismo epatico variabile	Profarmaco, con metabolismo epatico prevedibile	Farmaco attivo, con metabolita attivo aggiuntivo
Comparsa degli effetti della dose di carico	2-6 h	30 min	30 min
Durata degli effetti	3-10 giorni	7-10 giorni	3-5 giorni
Sospensione prima di un intervento chirurgico	5 giorni	7 giorni	5 giorni
Emivita plasmatica del metabolita attivo	30-60 min	30-60 min	6-12 h
Inibizione della ricaptazione dell'adenosina	No	No	Sì

eGFR, velocità di filtrazione glomerulare stimata; IRC, insufficienza renale cronica.

Terapia della cardiopatia ischemica cronica

Essendo l'angina pectoris una delle principali manifestazioni cliniche della CIC e trattandosi di un sintomo, la diagnosi è prettamente clinica e si basa su quanto riferito dal paziente.

Si ricorda ancora l'importanza di ricercare gli equivalenti ischemici, come la dispnea, in pazienti con CIC e altre comorbidità quali il diabete mellito, la BPCO e lo scompenso cardiaco.

Nella maggior parte dei casi si manifesta come dolore toracico, di cui vanno indagati entità, caratteristiche, durata, localizzazione, fattori precipitanti e scatenanti, associazione a sforzo fisico e/o stress emotivo. In un numero non trascurabile di soggetti, soprattutto donne e anziani, la sintomatologia può essere atipica e manifestarsi come dispnea, dolore in regione mandibolare o al collo, dolore epigastrico o interscapolare. In altri casi la malattia può presentarsi con assenza di sintomi ma con diagnosi strumentale di ischemia miocardica e/o pregressa necrosi, oppure rivascolarizzazione coronarica (Box 1.13).

La terapia della CIC, pertanto, si fonda preliminarmente sul corretto riconoscimento e controllo efficace dei fattori di rischio mediante approcci integrati di educazione comportamentale e farmacologici/interventistici, miranti a modificare i meccanismi fisiopatologici coinvolti (Box 1.14).

Nella Tabella 1.10 è schematizzata la terapia farmacologica e non della CIC. Nella Tabella 1.11 è riportato l'algoritmo decisionale per il trattamento della CIC.

Le controindicazioni e i principali effetti collaterali dei farmaci anti-ischemici sono riassunti nella Tabella 1.12.

Terapia non farmacologica della cardiopatia ischemica

Assicurare la massima perfusione miocardica possibile rappresenta l'obiettivo imperativo nei pazienti con cardiopatia ischemica, soprattutto nella

Box 1.13 – Classificazione della cardiopatia ischemica cronica

- Pazienti sintomatici con angina pectoris (o suoi equivalenti) stabile
- Pazienti asintomatici, con evidenza clinico-strumentale di pregresso infarto miocardico o sindrome coronarica acuta (da oltre 1 anno)
- Pazienti asintomatici ma portatori di patologia ostruttiva coronarica accertata (es. pazienti già sottoposti a procedura coronarica percutanea o intervento di bypass aortocoronarico o con riscontro coronarografico di stenosi significative o con evidenza di ischemia ai test provocativi)

Box 1.14 – Interventi terapeutici nei pazienti con cardiopatia ischemica cronica

- Controllo dei fattori di rischio (dislipidemia, diabete, ipertensione arteriosa, fumo di sigaretta, ecc.)
- Riduzione farmacologica dell'ischemia cardiaca eventualmente presente e/o residua
- Miglioramento del rimodellamento post-infartuale
- Prevenzione della ricorrenza di eventi cardiovascolari
- Rivascolarizzazione miocardica

Tabella 1.10 – Schemi di terapia della cardiopatia ischemica cronica

Nutrizionale/comportamentale
Abolizione del fumo di sigaretta Correzione di abitudini alimentari e ottimizzazione del controllo glicemico se presente DM2 Attività fisica aerobica
Farmacologica
ANTIAGGREGANTI
Acido acetilsalicilico 75-150 mg/die Clopidogrel 75 mg/die
STATINE O ALTRI FARMACI IPOLIPEMIZZANTI (OBIETTIVO COLESTEROLO-LDL <70-100 MG/DL)
Atorvastatina 10-80 mg/die Simvastatina 20-80 mg/die Rosuvastatina 10-40 mg/die Pravastatina 10-40 mg/die Ezitimibe (in associazione o non) 10 mg/die
Farmacologica
TERAPIA ANTI-ISHEMICA
β-bloccanti Bisoprololo 2,5-10 mg/die Metoprololo 50-200 mg/die Carvedilolo 12,5-50 mg/die Nebivololo 2,5-5 mg/die Atenololo 25-100 mg/die
Calcio-antagonisti <i>Non diidropiridinici</i> Verapamil 120-240 mg/die Diltiazem 120-360 mg/die <i>Diidropiridinici</i> Nifedipina GITS 20-60 mg/die Amlodipina 2,5-10 mg/die
Ivabradina 10-15 mg/die
Ranolazina 750-1500 mg/die
Nitroderivati <i>Breve durata d'azione</i> Isosorbide dinitrato (5 mg sublinguale) <i>Lunga durata d'azione</i> Isosorbide dinitrato (50-120 mg per os) Nitroglicerina transdermica (5-10 mg/12 h)
ALTRI FARMACI
ACE-inibitori o sartani (dosi come per ipertensione arteriosa)

SCA nel cui contesto la precocità dell'intervento è finalizzata a risparmiare muscolo cardiaco. L'angioplastica e il bypass coronarico rappresentano scelte alternative, e spesso complementari, per la rivascularizzazione coronarica. Entrambe le metodiche si sono dimostrate in grado di aumentare la sopravvivenza, ridurre gli eventi cardiovascolari maggiori e migliorare la capacità funzionale in pazienti con CIC stabile. Tali procedure sono indicate in pazienti con malattia significativa della coronaria sinistra, malattia dei tre vasi, o coronaropatia multivasale con frazione di eiezione inferiore al

Tabella 1.11 – Algoritmo per l'ottimizzazione del trattamento sintomatico del paziente con cardiopatia ischemica cronica stabile

	Terapia standard	FC >80/min	FC <50/min	↓FE o Scompenso	↓PA
1 step	BB o CCB	BB o non DHP CCB	DHP-CCB	BB	Bassa dose BB o non DHP CCB
2 step	BB + DHP CCB	BB + CCB	Switch LN	BB + LN o BB + Ivabradina	Switch Ivabradina, Ranolazina o Trimetazidina
3 step	+ farmaci 2 step	BB + Ivabradina	DHP-CCB + LN	+ altro farmaco 2 step	Associare 2 farmaci 2 step
4 step			+ Nicordaril, Ranolazina o Trimetazidina		

BB, betabloccanti; CCB, calcioantagonisti; DHP, non diidropiridinici; FC, frequenza cardiaca; LN, nitrati a lunga durata d'azione.

Tabella 1.12 – Principali effetti collaterali e controindicazioni dei farmaci anti-ischemici

Farmaco	Effetti collaterali	Controindicazioni
β-bloccanti	Astenia, depressione Bradicardia Blocco AV Broncospasmo Vasocostrizione periferica Ipotensione posturale Impotenza Mascheramento dei segni di ipoglicemia	Bradicardia o disturbi della conduzione cardiaca Shock cardiogeno Asma BPCO (possono essere usati β-bloccanti cardioselettivi in pazienti che assumono steroidi inalatori o β-agonisti long-action) Severa patologia vascolare periferica Scompenso cardiaco (<i>alcuni</i>) Angina di Prinzmetal
Nitroderivati	Cefalea Flushing Ipotensione Sincope Tachicardia riflessa Metaemoglobinemia	Cardiopatia ipertrofica ostruttiva
Calcio-antagonisti diidropiridinici	Cefalea Edema della caviglia Fatica Flushing Tachicardia riflessa	Shock cardiogeno Stenosi aortica severa Cardiomiopatia ostruttiva

seguito

Farmaco	Effetti collaterali	Controindicazioni
Calcio-antagonisti non diidropiridinici	Bradycardia Alterazioni della conduzione Bassa frazione di eiezione Stipsi Iperplasia gengivale	Bradycardia o disturbi del ritmo cardiaco Malattia del nodo del seno Scompenso cardiaco Ipotensione
Ivabradina	Disturbi visivi Cefalea Vertigini Bradycardia Fibrillazione atriale Arresto cardiaco	Bradycardia o disturbi del ritmo cardiaco Allergia Malattia epatica severa
Ranolazina	Vertigini Stipsi Nausea Allungamento del QT	Cirrosi epatica

1

50%. I pazienti che possono trarre il massimo beneficio dall'intervento di CABG rispetto ad altri trattamenti sono quelli con condizioni anatomiche complesse, coinvolgimento del ramo discendente anteriore o dei tre vasi, ostruzione completa dei vasi interessati, ridotta funzione ventricolare sinistra e concomitante presenza di diabete mellito. La PCI primaria, con o senza applicazione di stent, da effettuare il più precocemente possibile dall'inizio dei sintomi (1-3 ore) trova indicazione elettiva nella SCA con STE-MI. Infine, un intervento terapeutico fondamentale in termini sia di riduzione della mortalità sia di miglioramento della qualità di vita del paziente ischemico dopo un evento acuto (es. infarto del miocardio) o dopo cardiocirurgia è la riabilitazione cardiologica. Il programma di riabilitazione viene elaborato sulla base del rischio cardiovascolare globale del singolo paziente e degli obiettivi da raggiungere, e solitamente prevede il coinvolgimento di un team multidisciplinare composto da cardiologo, psicologo, dietista. Un nuovo suggerimento, introdotto dalle recenti linee guida, suggerisce essere utile, nei pazienti con scompenso cardiaco di nuova insorgenza, eseguire esame coro-TC o coronarografico in assenza di cardiopatia ischemica nota. Questo al fine di valutare la possibilità di una rivascularizzazione miocardica.

LETTURE CONSIGLIATE

- Berry C. Stable coronary syndromes: the case for consolidating the nomenclature of stable ischemic heart disease. *Circulation*. 2017;136:437-439.
- 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 of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2017;0:1-66.
- Knuuti J, Wijnset W, Sarastre A, et al; 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;14:407-477.
- Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al; Linee guida ESC/EACTS 2018 sulla rivascularizzazione miocardica. *G Ital Cardiol*. 2019;20(7-8 Suppl 1):15-615.
- Riccio C, Gulizia MM, Colivicchi F, et al. Documento di consenso ANMCO/GICR-IACPR/SICI-GISE: La gestione clinica del paziente con cardiopatia ischemica cronica. *G Ital Cardiol*. 2016;17:1-41.

Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2016;37:267-315.

Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al; Writing Group on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the universal definition of myocardial infarction. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2012;3:2551-2567.

TRAPIANTO CARDIACO

Il trapianto cardiaco è considerato il gold standard per il trattamento dello scompenso cardiaco nello stadio terminale. Sebbene non siano mai stati condotti studi controllati, vi è un ampio consenso che il trapianto migliori significativamente la sopravvivenza, la capacità di esercizio e la qualità di vita quando confrontato con il trattamento convenzionale. Tuttavia, esso è disponibile solo per una minoranza di pazienti a causa dello scarso numero di donatori idonei. Nel 2011 i trapianti cardiaci in Italia sono stati 278; i pazienti in lista per trapianto hanno un lungo tempo di attesa di circa 2,3 anni (periodo 2006-2010), presentano una qualità di vita scadente e una mortalità annua dell'8-10%. Il 10-15% dei pazienti è rimosso, ogni anno, dalle liste di attesa perché non più idoneo al trapianto. A parte la scarsa disponibilità di donatori, la principale sfida è rappresentata dalle conseguenze della limitata efficacia e dalle complicanze della terapia immunosoppressiva a lungo termine, come per esempio il rigetto anticorpo-mediato, le infezioni, l'ipertensione, l'insufficienza renale, le neoplasie e la malattia aterosclerotica. Nel Box 1.15 sono riportate le indicazioni e controindicazioni al trapianto cardiaco, in accordo alle più recenti linee guida.

Recentemente, anche l'International Society for Heart Lung Transplantation ha effettuato un aggiornamento sulle indicazioni al trapianto cardiaco, a 10 anni dall'ultima revisione. Per quanto attiene i punti salienti, è ribadito che l'esecuzione del test cardiopolmonare è essenziale per confermare l'indicazione al trapianto. Solo in seguito, il paziente potrà essere sottoposto agli esami diagnostici di II livello, che serviranno a stratificare il rischio dell'intervento e a escludere le controindicazioni. Nell'esecuzione del test cardiopolmonare in soggetti intolleranti ai β -bloccanti, per poter essere inseriti in lista trapianto, si dovrebbe considerare un cut-off inferiore a 14 mL/kg/min di picco di consumo di ossigeno (VO_2). In pazienti in terapia con β -bloccante si dovrebbe considerare un cut-off più basso (<12 mL/kg/min). La presenza di un device di re-sincronizzazione cardiaca non comporta modifiche dell'attuale cut-off (classe I, livello di evidenza B). Nei soggetti obesi (indice di massa corporea [BMI] >30 kg/m²), il valore andrebbe aggiustato per la massa magra, un cut-off <19 mL/kg/min sembra essere accettabile (classe IIb, livello di evidenza B). Gli score clinici di prognosi dovrebbero essere condotti contestualmente al test cardiopolmonare per aiutare il clinico nella decisione di mettere il paziente in lista, soprattutto nelle aree di incertezza (es. con VO_2 tra 12-14 mL/kg/min) (classe IIb, livello di evidenza C). Poiché elevate resistenze vascolari polmonari si associano a SC destro e a elevata mortalità dopo il trapianto cardiaco, il cateterismo del cuore destro dovrebbe essere effettuato in tutti i candidati al fine di poter essere inseriti in lista trapianto e andrebbe ripetuto periodicamente fino al momento del trapianto. Nei pazienti in lista, si consiglia di effettuarlo a intervalli di 3-6 mesi, soprattutto in presenza di ipertensione polmonare reversibile o il

Box 1.15 – Indicazioni e controindicazioni al trapianto cardiaco	
Indicazioni	Scompenso cardiaco allo stadio terminale con sintomi severi, prognosi scadente, senza altre alternative terapeutiche Pazienti motivati, ben informati ed emotivamente stabili, capaci di aderire al trattamento intensivo richiesto nella fase postoperatoria
Controindicazioni	Infezione attiva Arteriopatia periferica o cerebrovasculopatia di grado severo Ipertensione polmonare farmacologicamente irreversibile (si dovrebbe prendere in considerazione un device di assistenza ventricolare sinistra per i pazienti con comorbidità potenzialmente reversibili o trattabili con successiva rivalutazione per stabilire l'eleggibilità) Cancro (è richiesta una stretta collaborazione con gli oncologi per stratificare ciascun paziente riguardo al rischio di recidiva di neoplasia) Disfunzione renale irreversibile (es. clearance della creatinina <30 mL/min) Malattie sistemiche con coinvolgimento multiorgano Altre comorbidità gravi con prognosi scadente BMI >3 kg/m ² prima del trapianto Abuso di alcol o droghe Necessità di supporto sociale

BMI, indice di massa corporea.

Modificata da: Ponikowski P, 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 Heart J*. 2016;37(27):2129-2200.

peggioramento dei sintomi di SC (classe I, livello di evidenza C). Se la terapia medica fallisce nel raggiungere condizioni emodinamiche accettabili e il ventricolo sinistro non può essere scaricato in modo efficace nemmeno con presidi meccanici inclusi il contropulsatore aortico o un device di assistenza ventricolare sinistra (LVAD), è ragionevole concludere che l'IP sia irreversibile. Sono controindicazioni assolute al trapianto:

- indice di resistenza arteriosa polmonare >6 unità Wood (come valore fisso o fra 3 e 4 UW dopo infusione di vasodilatatori come il sodio nitroprussiato);
- gradiente traspolmonare >15 mmHg;
- pressione arteriosa polmonare sistolica >90 mmHg.

Per quanto attiene l'effetto delle comorbidità sull'inserimento in lista trapianto, l'età >70 anni rappresenta una controindicazione relativa; infatti, in alcuni centri accreditati anche pazienti di età superiore a 70 anni, se attentamente selezionati, possono essere considerati per il trapianto, con l'utilizzo di programmi alternativi (classe IIb, livello di evidenza C). Tra le comorbidità va considerata l'eventuale presenza di neoplasie e le alterazioni metaboliche. In particolare, in presenza di una neoplasia, preesistente ma curabile, sarà necessaria una stretta collaborazione con l'oncologo per stratificare nel singolo paziente il rischio di recidiva; il trapianto dovrebbe essere preso in considerazione quando il rischio di recidiva risulta basso, ciò in base al tipo di neoplasia, alla risposta

alla terapia e all'assenza di metastasi. Sulla base di questi elementi si deciderà anche la durata del tempo di attesa, dopo la remissione della neoplasia, prima di procedere al trapianto (classe I, livello di evidenza C).

Anche gli aspetti metabolici vanno attentamente considerati quando si decide di mettere in lista un paziente. Dalla letteratura è noto che un BMI superiore a 35 kg/m^2 si associa a una prognosi peggiore nel post-trapianto; pertanto, viene raccomandata la necessaria perdita di peso, prima del trapianto, tale da raggiungere un BMI inferiore a 35 kg/m^2 (classe IIa, livello di evidenza C). La presenza di diabete mellito con danno d'organo associato, esclusa la retinopatia non proliferativa, o in presenza di uno scarso controllo glicometabolico (emoglobina glicata $>7,5 \%$ o $>58 \text{ mmol/mol}$) rappresenta una controindicazione relativa al trapianto. Un altro elemento clinico da considerare è l'eventuale presenza di insufficienza renale. A tale fine, la funzione renale dovrebbe essere valutata attraverso il calcolo del filtrato glomerulare stimato (eGFR) o della clearance della creatinina, dopo aver ottimizzato la terapia medica. Un'alterazione della funzione renale richiede ulteriori indagini (ecografia, valutazione della proteinuria ecc.) per escludere una patologia renale intrinseca. In presenza di eGFR inferiore a 30 mL/min/m^2 è ragionevole pensare a una disfunzione renale irreversibile che, tuttavia, rappresenta una controindicazione relativa al trapianto (classe IIa, livello di evidenza C).

Altra condizione clinica da considerare è la presenza di cerebrovasculopatia sintomatica di grado severo che rappresenta una controindicazione al trapianto, laddove un'arteriopatia periferica, potenzialmente limitante l'iter riabilitativo e nel caso in cui la rivascolarizzazione non rappresenta un'opzione possibile, viene considerata solo una controindicazione relativa (classe IIb, livello di evidenza C).

Per quanto attiene l'aspetto delle patologie infettive, mentre un'infezione attiva rimane una controindicazione relativa al trapianto cardiaco, i pazienti con infezione da HIV, epatite, malattia di Chagas e tubercolosi possono essere considerati candidati adatti purché siano rispettati determinati principi rigorosi di gestione da parte di un team multidisciplinare. In particolare, i pazienti con infezione da HIV possono essere indirizzati al trapianto se non presentano infezioni opportunistiche precedenti o attive, sono clinicamente stabili con HIV-RNA non evidenziabile e una conta dei CD4 superiore a 200 cellule/ μL per più di 3 mesi, e dimostrano disponibilità a una terapia antiretrovirale di combinazione per più di 3 mesi (classe IIa, livello di evidenza C). Lo screening per l'infezione da *Trypanosoma cruzi* andrebbe effettuato soprattutto in tutti i candidati al trapianto nati in America Latina o nati da madre latino-americana (classe I, livello di evidenza C). Altro punto importante è lo screening per la tubercolosi latente attraverso il test di Mantoux e/o il test di rilascio dell'interferone- γ (IGRA test). In caso di positività, i pazienti andranno trattati al meglio per 6-9 mesi, senza alcuna interferenza con il timing del trapianto. Nei casi di sospetta tubercolosi attiva questa andrà esclusa attraverso l'esame dell'espettorato o del lavaggio broncoalveolare (classe I, livello di evidenza B). Altro punto saliente sono le infezioni da virus dell'epatite C (HCV) e dell'epatite B (HBV). Nei candidati con un'infezione da HBV o HCV risolta o inattiva, sarà necessario effettuare in condizioni basali, dopo 3 mesi dall'inserimento in lista e al momento del trapianto, la sola ricerca dell'HCV-RNA per l'HCV e la valutazione dell'HBV-DNA e dei marcatori sierologici per l'HBV (classe I, livello di evidenza C). In pazienti con infezione cronica sarà necessario effettuare una biopsia epatica per escludere una patologia grave. Infine, la cirrosi, l'ipertensione portale e il carcinoma epatocellulare rappre-

sentano controindicazioni al trapianto. Va, comunque, ribadito che, prima del trapianto, è fortemente raccomandata una precisa conoscenza dell'anamnesi relativa alle vaccinazioni al fine di avere una migliore protezione sierologica. In aggiunta alle condizioni cliniche, vanno presi in considerazione anche lo stile di vita e la condizione psicosociale. Poiché essere fumatore attivo nei 6 mesi antecedenti il trapianto si associa a una prognosi peggiore nel post-trapianto, il fumo attivo è una controindicazione relativa (classe IIa, livello di evidenza C), così come rappresenta una controindicazione l'abuso di alcol o di sostanze stupefacenti (classe III, livello di evidenza C). Una valutazione psicosociale completa, compreso lo screening per una condizione di fragilità, dovrebbe essere effettuata prima di mettere in lista un paziente per il trapianto; tale valutazione dovrebbe includere la piena capacità del paziente a dare il consenso informato, ad aderire alle prescrizioni, valutando anche il grado di supporto che avrà a disposizione a livello domiciliare e in comunità (classe I, livello di evidenza C). Nei pazienti con demenza o con importanti disabilità cognitivo-comportamentali il trapianto non è raccomandato (classe IIa, livello di evidenza C).

Nel Box 1.16 sono riportate, in modo semplificato, le valutazioni richieste nel caso in cui un paziente presenti l'indicazione al trapianto cardiaco. I pazienti già messi in lista trapianto, stabili e non dipendenti da inotropi, dovrebbero essere regolarmente valutati per l'ottimizzazione della terapia farmacologica e l'eventuale ausilio di device (defibrillatore impiantabile o pacing biventricolare quando appropriati). Questi pazienti dovrebbero essere rivalutati a intervalli di 3 e 6 mesi, sia con un test cardiopolmonare sia con gli score prognostici per lo SC, al fine di valutare un eventuale miglioramento clinico e in caso riconsiderarli per il trapianto (classe I, livello di evidenza C). Nel caso di un improvviso peggioramento clinico, si valuta l'eventuale indicazione al ricovero con la richiesta, se sussistono i criteri, di un anticipo nazionale o dell'emergenza nazionale se le condizioni sono critiche. Queste due condizioni vengono richieste in casi di particolare gravità clinica per ridurre i tempi di attesa in lista trapianto. Nei casi più gravi e/o in condizioni di indisponibilità di organi, può essere valutata la possibilità dell'inserimento del paziente in un programma di valutazione per il posizionamento di un LVAD in attesa del trapianto non appena disponibile un donatore idoneo. L'utilizzo di un supporto circolatorio meccanico, come bridge alla candidatura per il trapianto, dovrebbe essere considerato per pazienti con comorbidità potenzialmente reversibili o trattabili (cancro, obesità, insufficienza renale, fumo, ipertensione polmonare farmacologicamente irreversibile), con successiva rivalutazione per stabilire la possibilità dell'inserimento in lista.

Box 1.16 – Valutazioni pre-trapianto cardiaco

- | |
|---|
| 1. Indice di massa corporea |
| 2. Valutazione completa di immunocompatibilità |
| 3. Valutazione della severità dello scompenso cardiaco <ul style="list-style-type: none"> • ECG, ecocardiogramma • Test cardiopolmonare • Cateterismo del cuore destro |
| 4. Valutazione della funzione multiorgano |
| 5. Test infettivologici e valutazione delle vaccinazioni |
| 6. Screening e valutazione di neoplasie |

ECG, elettrocardiogramma.

LETTURE CONSIGLIATE

Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, et al; International Society for Heart Lung Transplantation (ISHLT) Infectious Diseases Council; International Society for Heart Lung Transplantation (ISHLT) Pediatric Transplantation Council; International Society for Heart Lung Transplantation (ISHLT) Heart Failure and Transplantation Council. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: a 10-year update. *J Heart Lung Transplant*. 2016;35(1):1-23.

Mehra MR, Kobashigawa J, Starling R, et al. Listing criteria for heart transplantation: International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of cardiac transplant candidates – 2006. *J Heart Lung Transplant*. 2006;25(9):1024-1042.

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 Heart J*. 2016;37(27):2129-2200.

PERICARDITI

La pericardite acuta è un processo infiammatorio del pericardio, che riconosce numerose cause:

- idiopatica o virale (virus dell'immunodeficienza umana [HIV], influenza, Cocksackie, parotite, varicella) (80%);
- batteri (stafilococchi, streptococchi, tubercolosi, HIV);
- febbre reumatica;
- infarto miocardico, sindrome di Dressler;
- farmaci (procainamide, idralazina, penicillina, disodio cromoglicato, isoniazide, antineoplastici);
- altre: uremia, artrite reumatoide, lupus eritematoso sistemico, mixedema, trauma, intervento chirurgico, neoplasia, radioterapia, sarcoidosi.

Rappresenta circa il 5% di tutti i casi di dolore toracico non coronarico che giungono in Pronto soccorso. Si manifesta con dolore retrosternale che peggiora con l'inspirazione e il clinostatismo e si allevia in posizione seduta; il miglioramento è spontaneo in giorni-settimane. Sono possibili febbre, sfregamenti pericardici e versamento pericardico (Figura 1.15).

Il reperto classico all'elettrocardiogramma (ECG) è costituito dal sopraslivellamento a concavità superiore ("a sella") del tratto ST con sottoslivellamento del tratto PR, che evolve classicamente in quattro fasi (Figura 1.16) e può mancare nel 10-20% dei casi. L'ecocardiogramma è utile, specie se si sospetta versamento pericardico.

Gli esami di laboratorio mostrano leucocitosi neutrofila, aumento di velocità di eritrosedimentazione (VES) e proteina C reattiva (PCR), possibile aumento della troponina sierica; è richiesta sierologia per virus e miceti, emocolture, autoanticorpi anti-nucleo.

PRINCIPI DI TERAPIA

Il trattamento eziologico va intrapreso ogni qualvolta si individui una causa. Nelle forme virali-idiopatiche, che costituiscono la forma di gran lunga più

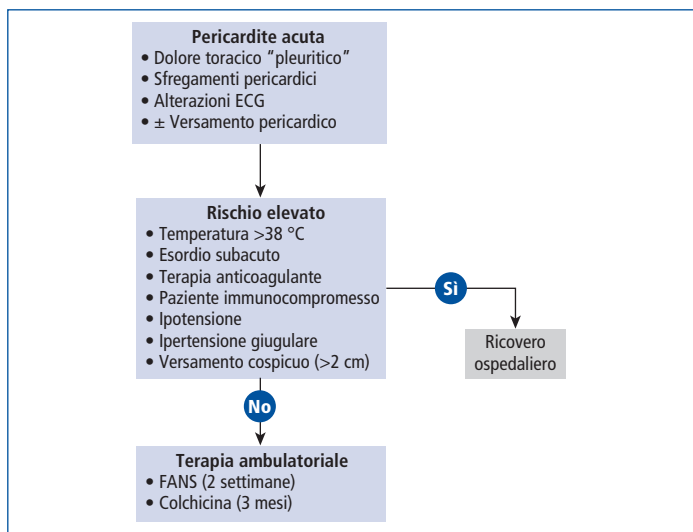


Figura 1.15. Work-up del paziente con pericardite acuta. ECG, elettrocardiogramma; FANS, farmaci antinfiammatori non steroidei.

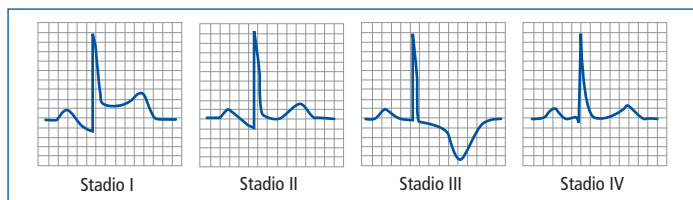


Figura 1.16. Fasi evolutive dell'elettrocardiogramma nella pericardite acuta.

frequente, il trattamento di prima scelta (Tabella 1.13) è costituito da acido acetilsalicilico (ASA) o farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) per 1-2 settimane, con riduzione successiva della dose fino a risoluzione dei sintomi e normalizzazione di VES e PCR.

Tabella 1.13 – Farmaci per il trattamento della pericardite acuta

Farmaco	Dose	Durata della terapia
FANS		
ASA	650-1000 mg 3-4 volte/die per os	1-2 settimane (2-4 settimane se recidiva)
Ibuprofene	400-800 mg 3 volte/die per os	1-2 settimane (2-4 settimane se recidiva)
Indometacina	50 mg 3 volte/die per os	1-2 settimane (2-4 settimane se recidiva)
Ketorolac	30-60 mg/die, o 15-30 mg 4 volte/die im	≤5 giorni

seguito

Farmaco	Dose	Durata della terapia
COLCHICINA	0,5-0,6 mg 2 volte/die per os*	3 mesi (6 mesi se recidiva)
PREDNISONE	0,25-0,5 mg/kg/die per os	2 settimane (2-4 settimane se recidiva), quindi ridurre la dose
	Schema per la riduzione del dosaggio del prednisone	
	<i>Se assunto alla dose di:</i>	<i>Ridurre di:</i>
	25-50 mg/die	5-10 mg ogni 1-2 settimane
	15-25 mg/die	2,5 mg ogni 2-4 settimane
<15 mg/die	1,0-2,5 mg ogni 2-6 settimane	

*Ridurre la dose in caso di intolleranza, insufficienza renale o uso di inibitori di CYP3A4. ASA, acido acetilsalicilico; FANS, farmaci antinfiammatori non steroidei.

Considerare l'associazione di inibitori di pompa protonica o misoprostol, specie in caso di dosi elevate e/o durata prolungata. Non vi sono FANS chiaramente preferibili rispetto ad altri, tuttavia nella pericardite postinfartuale è di scelta l'ASA.

Una risposta rapida ai FANS è un importante fattore prognostico favorevole. Se persistono febbre, dolore toracico o versamento pericardico dopo più di 1 settimana, bisogna considerare altre cause di pericardite (autoimmune, tubercolosi, altro).

La colchicina interferisce con le funzioni dei leucociti inibendone l'assemblaggio nei microtubuli. Il principale beneficio clinico è rappresentato dal dimezzamento del tasso di recidive. Va associata ai FANS se tollerata. È efficace nella prevenzione della sindrome post-pericardiotomica dopo cardiocirurgia. Gli effetti collaterali sono perlopiù: gastrointestinali (10%: nausea, vomito, diarrea, dolore addominale; dose-dipendenti). La durata del trattamento (3 mesi, 6 mesi se recidiva) può essere prolungata nelle forme recidivanti più gravi. Gli steroidi sono molto efficaci nel controllo dei sintomi, ma non sono indicati come prima scelta per l'elevato rischio di recidiva alla sospensione del trattamento. Ne è indicato l'uso nei pazienti refrattari o intolleranti al trattamento con FANS e colchicina.

FORME PARTICOLARI

Pericardite ricorrente

Si osserva nel 15-30% dei casi di pericardite acuta. Il trattamento di scelta è rappresentato da FANS più colchicina (Tabella 1.13). L'uso di steroidi è riservato alle forme refrattarie (con durata di trattamento prolungata e lenta riduzione del dosaggio), in considerazione dell'aumento del rischio di recidiva alla sospensione.

Altri trattamenti che possono essere utilizzati nelle forme refrattarie di pericardite, in un contesto multispecialistico e dopo aver escluso le cause infettive, sono i farmaci immunosoppressori (azatioprina o metotrexate), le immunoglobuline endovena ad alte dosi e anakinra (antagonista del recettore dell'interleuchina-1 β [IL-1 β]). La pericardiectomia è un'opzione nei casi di pericardite frequentemente recidivante.

Versamento pericardico

La diagnosi di versamento pericardico può essere sospettata alla radiografia del torace (ingrandimento cardio-mediastinico "a fiasco") e all'ECG (bassi voltaggi QRS, talora con morfologia alternante: *pulsus alternans electricus*), ed è confermata all'ecocardiogramma, che mostra la presenza di uno spazio ecoprivo attorno al cuore.

La pericardiocentesi può essere diagnostica (esame colturale, ricerca del bacillo di Koch, esame citologico) o terapeutica (se tamponamento cardiaco).

Pericardite costrittiva

La pericardite cronica costrittiva è una conseguenza dell'infiammazione cronica del pericardio che porta alla formazione di uno spesso guscio fibroso, frequentemente calcifico. Ciò provoca una riduzione della distensibilità ventricolare e un diminuito ritorno venoso al cuore. Nei Paesi occidentali è più spesso idiopatica, sebbene possa fare seguito a quasi tutte le malattie che provocano una pericardite acuta. Nei Paesi in via di sviluppo, la tubercolosi è la causa più frequente.

Si manifesta con scompenso cardiaco destro, ipertensione venosa giugulare, segno di Kussmaul (aumento paradossoso della pressione giugulare durante l'inspirazione), toni cardiaci attenuati (S3) "colpo" (*knock*) pericardico diastolico. La radiografia del torace può evidenziare calcificazioni del profilo pericardico. La diagnosi si avvale dell'ecocardiogramma (ispessimento del pericardio e variazioni respiratorie caratteristiche delle dimensioni cavitari) e del cateterismo cardiaco destro.

Il trattamento è chirurgico e consiste nella pericardiectomia.

Tamponamento cardiaco

Può complicare tutte le forme di pericarditi acute; è più frequente nella dissezione aortica e nelle forme iatrogene (terapia anticoagulante, emodialisi, cateterismo cardiaco, biopsia endomiocardica). Si presenta clinicamente con ipotensione, ipertensione venosa giugulare, attenuazione dei toni cardiaci (triade di Beck), tachicardia, polso paradossoso, segno di Kussmaul. La radiografia del torace documenta l'ingrandimento dell'ombra cardiaca; all'ECG si repertano bassi voltaggi QRS e *pulsus alternans electricus*; l'ecocardiogramma mostra un cospicuo versamento pericardico con collasso diastolico di atrio e/o ventricolo destro.

Il trattamento è costituito dalla pericardiocentesi.

LETTURE CONSIGLIATE

Adler Y, Charron P, Imazio M, et al; European Society of Cardiology (ESC). 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases. *Eur Heart J*. 2015;36:2921-2964.

Syed FF, Schaff HV, Oh JK. Constrictive pericarditis – a curable diastolic heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2014;11:530-544. Erratum in: *Nat Rev Cardiol*. 2015;12:682.

MIOCARDITI

La miocardite è definita come una condizione caratterizzata da un'aumentata risposta immunitaria (cellulare o umorale) del miocardio, caratterizzata da estrema eterogeneità in quanto a presentazione clinica, decorso clinico,

risposta al trattamento e prognosi (Box 1.17). Fino al 20% dei pazienti affetti da miocardite può sviluppare una cardiomiopatia dilatativa (CMD) infiammatoria cronica.

Box 1.17 – Classificazione delle miocarditi		
Eziologica		
Da virus	Adenovirus, virus Cocksackie del gruppo B, parvovirus B19, herpesvirus umano 6, HCV, HIV	
Da altri agenti infettivi	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>Borrelia burgdorferi</i> , <i>Babesia</i> spp., <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Trypanosoma cruzi</i> , <i>Aspergillus fumigatus</i> , <i>Schistosoma</i> spp.	
Da danno tossico	Amfetamine, antraciclina, cocaina, etanolo, metalli pesanti	
Da danno immunomediato	Sulfamidici, cefalosporine, diuretici, digossina, antidepressivi triciclici, dobutamina, 5-fluorouracile, trastuzumab, ipilimumab, nivolumab, IL-2	
In corso di sindromi immunologiche sistemiche	Sindrome di Churg-Strauss, malattia di Crohn, sarcoidosi, LES, arterite di Takayasu, granulomatosi con poliangioite (Wegener)	
Da causa sconosciuta		
Clinico-patologica		
	Aspetti istopatologici	Clinica
Fulminante	Miocardite eosinofila, miocardite a cellule giganti, da inibitori del checkpoint immunitario (ipilimumab, nivolumab), da virus	Esordio acuto in 2-3 gg Frequentemente fatale (circa 20% nel primo anno) se non adeguatamente trattata Ottima prognosi se si supera la fase acuta
Acuta	Danno citotossico mediato da citochine e dalla replicazione virale	Inizio indistinto, difficilmente identificabile Possono non esserci segni di compromissione emodinamica Può evolvere in senso peggiorativo
Cronica attiva	Danno mediato dalla risposta linfocitaria tardiva ad agente eziologico Concomitano necrosi cellulare e infiltrato infiammatorio cronico	Esordio insidioso Può recidivare dopo una prima fase di remissione I sintomi di disfunzione cardiaca insorgono tardivamente
Cronica persistente	Virus assente, fase caratterizzata da proliferazione di tessuto cicatriziale fibroso	Rimodellamento cardiaco ed evoluzione verso la cardiomiopatia dilatativa

HCV, virus dell'epatite C; HIV, virus dell'immunodeficienza umana; IL-2, interleuchina-2; LES, lupus eritematoso sistemico.

I segni e sintomi sono legati al tipo e al livello di compromissione cardiaca: *aritmie* (18%, semplici e complesse, fino alla morte cardiaca improvvisa); *scompenso cardiaco* (72%, dispnea e altri segni e sintomi tipici); *dolore toracico cardiogeno* (32%, in assenza di anomalie coronarografiche). Una *sindrome simil-influenzale* può a volte precedere l'esordio di alcuni giorni-settimane. In alcuni casi la miocardite può decorrere *asintomatica* o paucisintomatica.

PRINCIPI DI TERAPIA

Il trattamento della miocardite (Tabella 1.14), nella maggior parte dei pazienti, è una terapia di supporto. La gravità dello scompenso cardiaco determina il livello di intervento e l'eventuale ricorso al supporto emodinamico. Vanno evitati gli inotropi positivi e i β -bloccanti nella fase acuta di scompenso cardiaco. Nei pazienti con blocco atrio-ventricolare avanzato è indicato il pacing ventricolare temporaneo. La gestione delle aritmie complesse va eseguita in accordo ai protocolli standard. Nei pazienti con miocardite fulminante e grave disfunzione ventricolare sinistra, un approccio aggressivo rapido (es. dispositivi di assistenza ventricolare, ossigenazione extracorporea a membrana) è indicato a causa della probabilità di *restitutio ad integrum*. Il trapianto di cuore rappresenta il trattamento di scelta in caso di forme a rapida evoluzione in soggetti relativamente giovani e non affetti da altre patologie.

Il riconoscimento di una patogenesi immunomediata giustificerebbe il ricorso all'immunosoppressione sistemica; tuttavia, i dati relativi ai benefici non sono del tutto convincenti. In generale, l'immunosoppressione cronica (Figura 1.17) è riservata ai pazienti che hanno viremia negativa per virus miocardiotropi e nei quali la patologia progredisce nonostante il trattamento di supporto.

L'immunosoppressione è, altresì, indicata nei pazienti con miocardite eosinofila, miocardite in corso di malattie autoimmuni sistemiche o sarcoidosi, oppure nei pazienti con miocardite a cellule giganti.

Il trattamento delle miocarditi infettive è eziologico. Tuttavia, poiché i sintomi si manifestano alcune settimane dopo l'infezione virale, la terapia antivirale è di efficacia limitata nelle forme acute e al momento non è raccomandata.

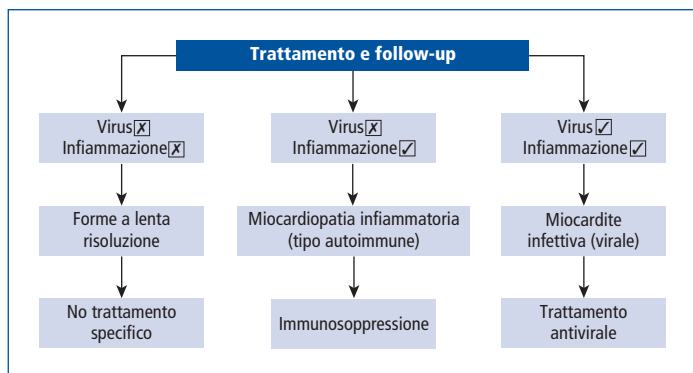


Figura 1.17. Approccio eziologico al trattamento delle miocarditi.

Tabella 1.14 – Farmaci per il trattamento della miocardite

Farmaco	Indicazione clinica	Dose	Effetti avversi
ACE-INIBITORI, ARB	Inibizione dell'attivazione del RAAS Riduzione del pre- e post-carico Inibizione del rimodellamento ventricolare sinistro		Tosse (no ARB), angioedema, ipotensione
Ramipril		1,25-2,5 mg/die per os	
Enalapril		5-10 mg/die per os	
Quinapril		5-10 mg/die per os	
Candesartan		8-16 mg/die per os	
Valsartan		40-80 mg/die per os	
DIURETICI	Rapida riduzione del pre-carico		Ipotensione, oliguria, acidosi metabolica, insufficienza renale acuta
Furosemide		1-2 fl da 20 mg ev Incrementare di 20 mg ogni 2 ore fino a max 200 mg ogni 2 ore	
Toraseamide		1-2 fl da 10 mg Max 200 mg	
β-BLOCCANTI	Antiarritmici, riducono il consumo miocardico di ossigeno		Bradicardia, ipotensione, shock, broncostrizione, broncospasmo, rash
Carvedilolo		3,125 mg per 2 volte/die per os, incrementare ogni 2 settimane fino a dose massima tollerata	
Bisoprololo		1,25 mg per os, incrementare ogni 2 settimane fino a dose massima tollerata	

seguito

Farmaco	Indicazione clinica	Dose	Effetti avversi
VASODILATATORI	Riduzione del pre-carico nella fase acuta dello scompenso cardiaco		Ipotensione severa, aritmie, acidosi metabolica, rash, oliguria
Nitroprussiato di sodio		Dose iniziale: 0,25 µg/kg/min (in diluizione) Incrementi di 0,5 µg/kg/min fino a max 10 µg/kg/min	
INOTROPI	Aumentano la contrattilità cardiaca Attività vasodilatatrice e riduzione del pre-carico		Tachiaritmie anche fatali, ipertensione, angina, dispnea, cefalea, nausea
Dobutamina		Dose iniziale: 0,5-1 µg/kg/min ev in infusione continua Incrementi fino a max 20 µg/kg/min	
Immunosoppressori	Trattamento cronico delle forme immunomediate		
Metilprednisolone		Dose iniziale: 1 mg/kg per os Ridurre di 10 mg ogni 4 settimane fino a dose minima di 10 mg (durata del trattamento: 6 mesi)	Diabete mellito di tipo 2, ipertensione, obesità, osteoporosi
Azatioprina		50-150 mg/die per os	Nausea, reazioni di ipersensibilità, aplasia midollare, sindrome di Stevens-Johnson
Ciclosporina		100-120 µg/die per os	Nausea, pancreatite, ipertricosi, rash, cefalea, diarrea, convulsioni, ipertensione

ARB, antagonisti del recettore dell'angiotensina.

Tuttavia, il trattamento con interferone- β (IFN- β), nei casi di miocardite cronica, ha dimostrato efficacia relativamente al miglioramento della disfunzione cardiaca e alla prognosi a lungo termine.

FORME PARTICOLARI

Miocardite da inibitori del checkpoint immunitario (ipilimumab, nivolumab)

Miocardite caratterizzata da esordio insidioso e decorso rapidamente fulminante. Si osserva una risposta immunologica aberrante (simile alla malattia acuta da rigetto) caratterizzata da infiltrato diffuso di linfociti T CD4+ e CD8+ ed espansione clonale. È possibile che si verifichino episodi di cross-reattività tra gli antigeni tumorali e le proteine dei miocardiociti.

Sarcoidosi

È una miocardite che si associa a linfadenopatia, ha un decorso cronico e progressivo ed evolve verso la cardiomiopatia ipocinetico-dilatativa. Spesso coesistono gravi disturbi della conduzione: blocchi di II e III grado, blocchi di grado avanzato. È scarsamente responsiva al trattamento tradizionale.

Miocardite in corso di febbre reumatica acuta

È un evento piuttosto raro. La diagnosi è di esclusione e, in presenza di criteri per la diagnosi di febbre reumatica acuta, si basa sull'evidenza di disfunzione ventricolare sinistra in assenza di disfunzioni valvolari.

Miocardite eosinofila acuta

È una forma di miocardite spesso fatale, caratterizzata da infiltrato di eosinofili. Può manifestarsi in corso di reazione di ipersensibilità, infestazione parassitaria o nella sindrome ipereosinofila idiopatica. Può accompagnarsi a ipereosinofilia periferica. Il decorso è rapidamente progressivo e potenzialmente fatale; tuttavia può regredire in seguito a trattamento con steroidi ad alte dosi.

Miocardite a cellule giganti

È considerata una forma di disordine autoimmunitario a eziologia sconosciuta. Ha esordio acuto e decorso altamente letale. Si associa a timoma, ipersensibilità a farmaci. Si manifesta spesso con tachicardia ventricolare sostenuta ed è scarsamente responsiva alla terapia farmacologica.

LETTURE CONSIGLIATE

Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2013;34:2636-2648.

Cooper LT Jr. Myocarditis. *N Engl J Med*. 2009;360:126-138.

Tschöpe C, et al. Management of myocarditis-related cardiomyopathy in adults. *Circ Res*. 2019;124:1526-1538.

ENDOCARDITI

Le endocarditi sono un gruppo di malattie caratterizzate da un processo infiammatorio interessante l'endocardio. La lesione elementare è caratterizzata da una raccolta di cellule infiammatorie, piastrine e fibrina che formano una vegetazione che, in parte, è adesa al bordo endocardico e in parte è flottante all'interno della cavità cardiaca. La frammentazione della vegetazione può dare origine a fenomeni di embolizzazione polmonare e sistemica.

Nella maggior parte dei casi le endocarditi sono di natura infettiva, mentre quelle non infettive solitamente si inscrivono nel contesto di quadri clinici a interessamento sistemico, come le malattie autoimmuni e le reazioni infiammatorie sistemiche.

I pazienti a rischio di sviluppare endocardite infettiva sono i soggetti con protesi valvolari o devices intracardiaci, soggetti con pregressa endocardite, pazienti con cardiopatie cianogene con shunt sinistro-destro oppure pazienti sottoposti da meno di 6 mesi a intervento cardiocirurgico. Questi individui vanno sottoposti a profilassi in concomitanza di procedure quali: estrazioni dentarie con manipolazione gengivale, rimozione di ascessi orali o polmonari, manovre invasive gastrointestinali o genitourinarie, chirurgia cardiaca e vascolare.

Altri fattori favorevoli all'endocardite infettiva sono le lesioni degenerative valvolari, l'uso di sostanze intravenose (endocarditi delle sezioni destre), l'infezione da HIV e il diabete mellito.

ENDOCARDITI INFETTIVE

Nella maggior parte dei casi, le endocarditi sono di natura infettiva (Box 1.18). In circa il 50% dei casi le endocarditi infettive insorgono su valvola nativa, in un caso su 4 su protesi valvolari meccaniche e biologiche. Per quanto piuttosto rare, sono sempre più frequenti (attualmente, rappresentano circa il 15%) le forme di endocardite che insorgono su devices intracardiaci epitelizzati.

Box 1.18 – Principali microrganismi e rispettive variazioni temporali, responsabili di endocardite infettiva

Microrganismi	Prevalenza	
	1960	Attuale
<i>Staphylococcus aureus</i>	19%	29%
<i>Streptococcus</i> spp.	23%	18%
Microrganismi associati a emocolture negative	17%	14%
Enterococchi	9%	11%
Stafilococchi coagulasi-negativi	2%	10%

ENDOCARDITI NON INFETTIVE

Endocardite marantica

Dal greco *μαραντικός* (*marantikos*, "deperimento"), questa forma di endocardite non infettiva ha patogenesi non completamente chiarita. Le lesioni si riscontrano in concomitanza di malattie degenerative croniche

(neoplasie polmonari, del pancreas o dello stomaco), infezioni croniche (tubercolosi, pielonefrite cronica) o in condizioni di ipercoagulabilità (trombofilia primaria, coagulazione intravascolare disseminata, neoplasie producenti mucina). Macroscopicamente si presentano come formazioni vegetanti che possono assumere grandi dimensioni fino a determinare occlusione parziale delle cavità cardiache. A esse è associato un elevato potenziale emboligeno sistemico. Insorgono prevalentemente sulle valvole delle sezioni sinistre.

Endocardite di Libman-Sacks

Endocardite non infettiva che si riscontra nel lupus eritematoso sistemico. Riconosce una patogenesi autoimmunitaria. Le lesioni vegetanti hanno aspetto verrucoso e si riscontrano prevalentemente nelle sezioni sinistre. Possono associarsi a ispessimento e ipomobilità dei lembi valvolari fino a esitare in disfunzioni valvolari anche severe. Le vegetazioni embolizzano poco frequentemente rispetto ad altre forme di endocardite non infettiva. L'endocardite di Libman-Sacks può riscontrarsi anche nel contesto della sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi.

Endocardite post-traumatica

Rara causa di endocardite non infettiva legata al traumatismo cronico di strutture valvolari (es. endocardite delle sezioni destre in pazienti sottoposti a cateterismo cardiaco destro con catetere di Swan-Ganz). Possono assumere forme e dimensioni eterogenee. Possono essere emboligene e rappresentano, frequentemente, un sito di superinfezione secondaria.

PRINCIPI DI TERAPIA

Il sospetto clinico, la conferma ecografica delle vegetazioni e l'evidenza di emocolture positive in più di una settimana rappresentano gli elementi cardine per una corretta diagnosi. L'iter diagnostico è proposto in Figura 1.18 Dal punto di vista terapeutico occorre rimuovere l'agente patogeno tramite antibiotici battericidi ad azione sistemica. La chirurgia è richiesta se vi è necessità di rimozione di materiale infetto o per drenare gli ascessi. Solitamente lo schema antibiotico prevede una sinergia tra aminoglicosidici e β -lattamici o glicopeptidi. La durata del trattamento antibiotico deve essere prolungata (6 settimane) perché alcuni batteri sviluppano tolleranza, cioè possono ripristinare la crescita dopo la sospensione del trattamento. La durata del trattamento va conteggiata dal primo giorno di emocoltura negativa.

L'inizio del trattamento non va ritardato. Se l'endocardite è sospettata o diagnosticata su valvola nativa o a distanza di un anno dall'intervento cardiocirurgico, possono essere utilizzati schemi terapeutici a base di ampicillina (12 g ev in 4-6 dosi/gg) + oxacillina (12 g ev in 4-6 dosi/gg) + gentamicina (3 mg/kg ev in monodose). Se l'endocardite è su valvola protesica o insorge a distanza di meno di un anno da un intervento chirurgico, lo schema terapeutico raccomandato comprende vancomicina (30 mg/kg ev in 2 dosi/gg) + gentamicina (3 mg/kg ev in monodose) + rifampicina (1200 mg ev o per os in 2 dosi/gg), come descritto nella Tabella 1.15.

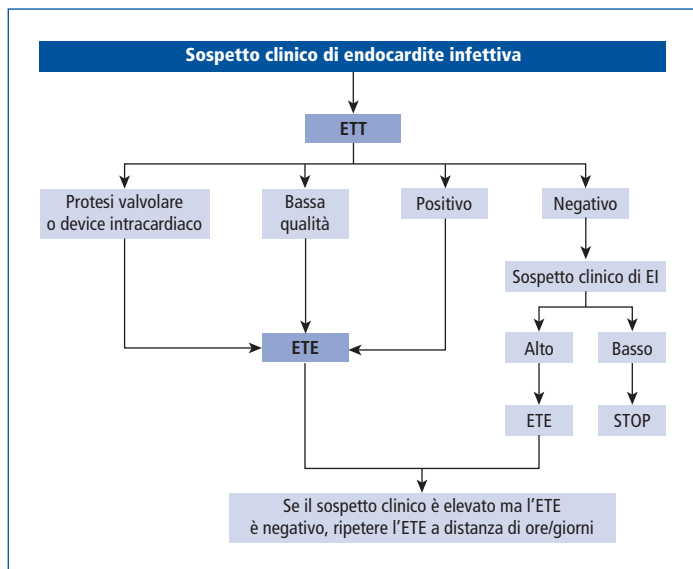


Figura 1.18. Iter diagnostico dell'endocardite infettiva. EI, endocardite infettiva; ETE, ecocardiogramma transesofageo; ETT, ecocardiogramma transtoracico.

LETTURE CONSIGLIATE

- Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J*. 2015;36:3075-3128.
- Hoen B, Duval X. Clinical practice. Infective endocarditis. *N Engl J Med*. 2013;368:1425-1433.
- Otto CM, Nishimura RA, Bonow Robert O, et al. 2020 ACC/AHA guideline for the management of patients with valvular heart disease: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2021;162:e183-e33.
- Robert O Slipczuk L, Codolosa JN, Davila CD, et al. Infective endocarditis epidemiology over five decades: a systematic review. *PLoS One*. 2013;8:e8266.

Tabella 1.15 – Schemi di terapia dell'endocardite infettiva

Germe	Antibiotico	Durata	Possibili effetti avversi
Streptococchi orali + <i>Streptococcus bovis</i> MIC <0,125 mg/L	Amoxicillina (100-200 mg/kg/gg in 4 dosi) o ceftriaxone 2 g/gg im o ev	4 settimane	Ipersensibilità, eritema, vomito, diarrea
Streptococchi orali + <i>Streptococcus bovis</i> MIC <0,125 mg/L	Amoxicillina (100-200 mg/kg/gg in 4 dosi) o ceftriaxone 2 g/gg im o ev + Gentamicina 3 mg/kg/gg im o ev	2 settimane	Ipersensibilità, eritema, vomito, diarrea Ototossicità, nefrotossicità, vertigini, tinnito, stato confusionale
Streptococchi orali + <i>Streptococcus bovis</i> MIC 0,250-2 mg/L	Amoxicillina (200 mg/kg/gg in 4 dosi) o ceftriaxone 2g/gg im o ev + Gentamicina 3 mg/kg/gg im o ev	6 settimane	Ipersensibilità, eritema, vomito, diarrea Ototossicità, nefrotossicità, vertigini, tinnito, stato confusionale
<i>Staphylococcus aureus</i> e CoNS meticillino-sensibili su valvola nativa	Oxacillina 12 g/gg ev in 4-6 dosi o Sulfametossazolo/trimetoprim 4800/960 mg/gg (ev 1 settimana, poi per os) in 4-6 dosi + Clindamicina 1800 mg/gg ev in 3 dosi	4-6 settimane (clindamicina per 1 settimana)	Ipersensibilità, eritema, vomito, diarrea, insufficienza renale, anemia, agranulocitosi, fotosensibilità, colite pseudomembranosa, incremento di AST/ALT, tromboflebiti
<i>Staphylococcus aureus</i> e CoNS meticillino-resistenti su valvola nativa	Vancomicina 30-60 mg/kg/gg ev in 2 dosi (daptomicina se MIC vancomicina >1 mg/L) o Sulfametossazolo/trimetoprim 4800/960 mg/gg (ev 1 settimana, poi per os) in 4-6 dosi + Clindamicina 1800 mg/gg ev in 3 dosi	4-6 settimane (clindamicina solo 1 settimana)	Ipersensibilità, eritema, vomito, diarrea, insufficienza renale, anemia, agranulocitosi, fotosensibilità, colite pseudomembranosa, patologie epatobiliari, tromboflebiti

seguito

Germe	Antibiotico	Durata	Possibili effetti avversi
<i>Staphylococcus aureus</i> e CoNS meticillino-sensibili su valvola protesica	Oxacillina 12 g/gg ev in 4-6 dosi + Rifampicina 900-1200 mg/gg per os in 3 dosi + Gentamicina 3 mg/kg/gg im o ev in 1 dose	6 settimane (gentamicina solo per 2 settimane)	Iipersensibilità, eritema, vomito, diarrea Ototosicità, nefrotossicità, vertigini, tinnito, stato confusionale
<i>Staphylococcus aureus</i> e CoNS meticillino-resistenti su valvola protesica	Vancomicina 30-60 mg/kg/gg ev in 2 dosi + Rifampicina 900-1200 mg/gg per os in 3 dosi + Gentamicina 3 mg/kg/gg ev o im in 1 dose	6 settimane (gentamicina solo per 2 settimane)	Iipersensibilità, ototosicità, nefrotossicità, vertigini, tinnito, stato confusionale, psicosi
<i>Enterococcus</i> spp.	Amoxicillina 200 mg/kg/gg ev in 4-6 dosi + Gentamicina 3 mg/kg/gg ev in 1 dose	4-6 settimane	Iipersensibilità, eritema, vomito, diarrea ototosicità, nefrotossicità, vertigini, tinnito, stato confusionale
<i>Enterococcus faecalis</i> resistente ad aminoglicosidi	Vancomicina 30 mg/kg/gg ev in 2 dosi + Gentamicina 3 mg/kg/gg ev in 1 dose	6 settimane	Iipersensibilità, ototosicità, nefrotossicità, vertigini

ALT, alanina aminotransferasi; AST, aspartato transaminasi; CoNS, stafilococchi coagulasi-negativi; MIC, concentrazione minima inibente.

AORTITI

Malattie infiammatorie che coinvolgono l'aorta e le origini delle sue principali diramazioni. Le cause principali di infiammazione sono le infezioni e i disordini di natura infiammatoria interessanti il tessuto connettivo. Il meccanismo patogenetico è legato alla formazione di immunocomplessi o a fenomeni di cross-reattività. Le lesioni sono causate dall'infiltrazione di cellule infiammatorie a livello della tonaca media e della tonaca avventizia e alla conseguente fibrosi e calcificazione dei *vasa vasorum*.

L'infiammazione cronica della parete aortica può predisporre all'insorgenza di ectasia dell'anulus aortico, e insufficienza valvolare aortica associata, nonché di aneurismi sacciformi dell'aorta ascendente e discendente. Si può osservare la presenza di fluido periaortico.

La reazione infiammatoria cronica può determinare ispessimento fibroso parietale fino a dare origine a stenosi emodinamicamente significative a vari livelli del suo decorso. Le stenosi infiammatorie possono interessare i segmenti da cui originano i principali vasi tributari, con fenomeni ischemici che interessano i relativi territori di distribuzione (coronararie, vasi periaortici, arti superiori, arterie renali).

AORTITI INFETTIVE

Le aortiti a eziologia infettiva sono condizioni poco comuni. I principali agenti eziologici sono indicati nel Box 1.19.

Lesioni preesistenti della parete aortica come la malattia arteriosclerotica, aneurismi, malformazioni vascolari, necrosi cistica della media o diabete mellito possono predisporre all'infezione.

Box 1.19 – Principali agenti eziologici delle aortiti infettive

- *Salmonella* spp.
- *Staphylococcus aureus*
- *Neisseria* spp.
- *Mycobacterium tuberculosis* (aortite tubercolare)
- *Treponema pallidum* (aortite luetica)
- Aspergillosi, mucormicosi
- Virus varicella-zoster
- Virus dell'epatite B e C

AORTITI NON INFETTIVE

L'aorta e i grossi vasi possono essere interessati da fenomeni infiammatori di natura vasculitica.

Le principali patologie interessanti l'aorta sono l'arterite di Takayasu e l'arterite a cellule giganti. L'interessamento aortico è stato descritto anche in altre malattie infiammatorie sistemiche come la granulomatosi con poliangioite, granulomatosi eosinofila con poliangioite, malattia di Beçhet, malattia di Burger, lupus eritematoso sistemico, artrite reumatoide, spondilite anchilosante e sindrome di Reiter.

FORME PARTICOLARI

Aortite luetica

Si manifesta a distanza di anni dall'infezione ed è caratteristica della fase terziaria della malattia. È causata da un'endoarterite obliterante dei *vasa vasorum*. Può interessare il piano valvolare aortico e gli osti coronarici. Il danno ischemico a livello della tonaca media porta alla formazione di aneurismi. La riparazione fibrosa dei tessuti ischemici comporta un raggrinzimento della tonaca intima, che assume un caratteristico aspetto "a corteccia d'albero".

Aortite tubercolare

Solitamente coinvolge l'arco aortico e l'aorta discendente. Si verifica per estensione contigua da linfonodi mediastinici, empiema pleurico o pericardite tubercolare. È caratterizzata da mortalità elevata (oltre il 60%). Da origine frequentemente alla formazione di aneurismi sacciformi.

Aortite post-attinica

È un danno vascolare mediato da radiazioni che si manifesta a distanza di circa 10 anni dall'esposizione a elevate dosi terapeutiche (linfoma di Hodgkin, neoplasie mammarie, neoplasie mediastiniche). Interessa le arterie elastiche; può dare origine a fenomeni trombotici intracavitari, pseudoaneurismi, dissezioni, stenosi. Un elemento caratteristico è rappresentato dall'accelerata calcificazione della parete vascolare.

Sindrome di Cogan

È una malattia autoimmune a interessamento sistemico (occhio, sistema vestibolare, vasculite dei grandi vasi). L'aortite può originare insufficienza valvolare e stenosi ostiale delle arterie coronarie, delle arterie iliache e delle arterie renali. Sono interessati i soggetti giovani di razza bianca.

PRINCIPI DI TERAPIA

La diagnosi eziologica è cruciale, giacché la presenza di un'infezione controindica il trattamento immunosoppressivo. Il trattamento va iniziato non appena il sospetto clinico sia confermato da una metodica di imaging (angio-tomografia computerizzata [TC] o tomografia a emissione di positroni con fluorodeossiglucosio [FDG-PET]). La presenza di falde fluide periaortiche può essere considerata suggestiva di aortite infettiva (Tabella 1.16).

Tabella 1.16 – Schemi di terapia delle aortiti

Farmaco	Dose	Durata della terapia
Prednisone	1 mg/kg (max 60 mg) per os	1-3 mesi, successivamente scalare del 10% ogni settimana
Metotrexate	15 mg/settimana	Fino a remissione
Infliximab (arterite di Takayasu)	3-5 mg/kg ev per os	2ª somministrazione dopo 2 settimane e successivamente ogni 6 settimane fino a remissione
ASA (arterite a cellule giganti)	100 mg per os	

ASA, acido acetilsalicilico.

