

In questo numero

PROCESSO AI GRANDI TRIAL **Lo studio DOSE**



Dopo annose dispute sull'utilizzo di diuretici ad alte dosi per il trattamento dello scompenso cardiaco acuto e dubbi legati ai possibili effetti sulla compromissione renale nonché sulla mortalità a lungo termine dell'infusione continua rispetto alla somministrazione di boli intermittenti, è stato recentemente condotto e pubblicato lo studio DOSE (Diuretic Optimization Strategies Evaluation). In questo studio prospettico 308 pazienti con riacutezza dello scompenso cardiaco sono stati randomizzati a ricevere furosemide a basso dosaggio (equivalente alla dose orale assunta dal paziente) o ad alto dosaggio (2.5 volte superiore alla dose orale) mediante somministrazione in bolo

endovenoso ogni 12h oppure per infusione continua. Sebbene non siano state riscontrate differenze fra le due modalità di somministrazione con bolo endovenoso o infusione continua, né fra un regime ad alte e basse dosi, si è registrata una tendenza a favore delle alte dosi nell'analisi di alcuni endpoint secondari, come un miglioramento della dispnea, una maggior perdita di peso e di fluidi, ed una riduzione dei livelli dei peptici natriuretici, al costo di un peggioramento della funzione renale. *Enrico Natale, Pietro Di Pasquale e Salvatore Paterna* sono i protagonisti del "processo" a questo importante studio che offre diversi elementi di riflessione a cominciare dalla metodologia utilizzata sino ai conseguenti risultati ottenuti. •

EDITORIALI



Prevenzione e terapia di un malessere: il conflitto d'interesse in medicina

Negli ultimi anni si è assistito ad un ampio dibattito sul conflitto di interessi in medicina che, oltre alla pubblicazione di centinaia di articoli ed editoriali, ha determinato scelte drastiche da parte delle riviste più prestigiose in campo medico. Ma è forse la forte presa di posizione di tredici editori di riviste mediche, contemporaneamente apparsa nel 2000, la spia più manifesta di una crisi di credibilità che ha investito la comunità scientifica internazionale ed ha evidenziato la gravità del problema. In questo numero del Giornale l'Editors' Network della Società Europea di Cardiologia (ESC), che ha il

compito di promuovere la divulgazione e l'attuazione di standard editoriali di alta qualità nell'ambito delle Riviste Nazionali di Cardiologia dei paesi membri dell'ESC, pubblica un documento sulle questioni inerenti ai conflitti di interesse da un punto di vista generale e didattico, fornendo nuovi elementi sulle attuali politiche e procedure operative adottate dai giornali cardiologici europei. Ma cosa ha generato il conflitto di interessi in medicina? E come è possibile prevenire e curare un malessere che minaccia l'attendibilità e la credibilità su cui si fonda il processo scientifico? A queste domande risponde *Paolo Cornaglia Ferraris*, autorevole autore di *Camici & Pigiami*. •

RASSEGNE

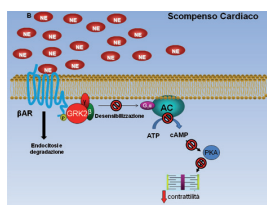


Almanacco 2011: Malattia coronarica stabile

Negli ultimi anni la letteratura e l'attenzione scientifica sull'angina cronica stabile ha vissuto un vero e proprio Rinascimento. Con l'ottimizzazione della terapia farmacologica, l'avvento di efficaci farmaci antianginosi, il crescente numero di angioplastiche coronariche elettive e la seguente pubblicazione del trial clinico randomizzato COURAGE (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive druG Evaluation), il clamore

mediatico intorno alle coronaropatie stabili è esploso ed ha portato alla pubblicazione di centinaia di articoli, tra sottoanalisi, studi osservazionali e numerose metanalisi. *Robert Henderson e Adam Timmis*, in questa puntata degli almanacchi dell'Editors' Network Task Force della Società Europea di Cardiologia, forniscono al lettore un'utile bussola per orientarsi nel *mare magnum* delle evidenze, a volte contraddittorie, che hanno guidato i recenti progressi nella diagnosi e nel trattamento della coronaropatia stabile. •

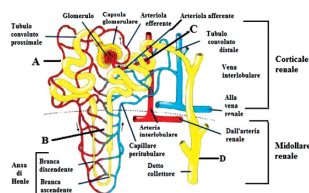
> RASSEGNE



Nuove prospettive terapeutiche nello scompenso cardiaco

È ormai ben noto che lo scompenso cardiaco è caratterizzato dall'iperattività di diversi sistemi neuroormonali (sistema nervoso simpatico, sistema renina-angiotensina-aldosterone) che esercitano effetti deleteri sul muscolo cardiaco. Pertanto, nel corso degli anni si è sempre mirato a poter controllare farmacologicamente l'iperattività di tali sistemi, sviluppando classi di molecole che in alcuni casi sono riuscite a migliorare la sopravvivenza a lungo termine dei pazienti affetti da scompenso cardiaco, come ad esempio i betabloccanti, gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina ed i sartani. Le più recenti acquisizioni nel campo della biologia molecolare dello scompenso cardiaco ci hanno indicato che un singolo recettore può indurre l'attivazione

di multiple vie di segnale che possono avere effetti diversi, spesso opposti, a livello cellulare. Infatti, non tutte le vie del segnale attivate da tali recettori hanno effetti cardiotossici, anzi alcuni di questi sono protettivi e quindi la loro attivazione, piuttosto che il blocco, sarebbe desiderabile a scopo terapeutico. Ciò induce a pensare che l'individuazione e la modulazione dell'azione di specifiche molecole coinvolte in vie del segnale selettive indotte da uno specifico recettore possano avere potenzialità terapeutiche superiori a quelle degli antagonisti farmacologici oggi utilizzati in terapia. Con queste ed altre riflessioni *Giuseppe Rengo et al.* ci accompagnano nell'intricato mondo dei meccanismi di trasduzione del segnale molecolare per poi trasferire queste conoscenze nella complessa pratica clinica della sindrome dello scompenso cardiaco. •



Boli intermittenti di diuretici nel trattamento della fase acuta dello scompenso cardiaco

I diuretici sono in assoluto i farmaci maggiormente utilizzati come presidio di prima linea nei pazienti con scompenso cardiaco e segni di ritenzione idrica. Tuttavia, anche se è indubbia la loro efficacia sintomatologica, finora nell'ambito dello scompenso cardiaco acuto non sono stati condotti studi prospettici o trial clinici randomizzati controllati in grado di fornire risultati certi circa la miglior terapia diuretica in termini di dosi, vie e modalità di somministrazione. Inoltre, gli studi disponibili spesso presentano dati

contrastanti, anche per la mancanza di uniformità metodologica. In particolar modo, non esistono evidenze definite su quale somministrazione endovenosa sia preferibile, sia per efficacia che per sicurezza clinica, tra l'infusione di diuretici dell'ansa in continuo e la somministrazione a boli frazionati. La scelta viene così affidata al giudizio dei singoli centri sulla base delle poche evidenze disponibili, ma soprattutto a seconda delle esperienze personali. In questa esauriente rassegna *Laura Leto et al.* esaminano la letteratura disponibile sull'argomento, dagli storici studi degli anni '70 sull'infusione continua di diuretici sino al recente trial randomizzato DOSE. •



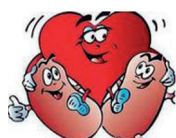
- | | | |
|---|---|---|
| + | Pattern asimmetrico dell'ipertrofia (<math>< 45 \text{ mm}</math> Cavità VS (>55 mm)) | - |
| + | Anomalo pattern Doppler e/o TDI | + |
| + | Ingrandimento atrio sin (> 50 mm) | - |
| + | Sesso femminile | - |
| + | (<math>< 45 \text{ ml/kg/min}</math> VO ₂ max (>50 ml/kg/min)) | + |
| - | Regressione dell'ipertrofia col disallenamento | + |
| + | Screening familiare | - |
| + | Anomalie genetiche del sarcomero | - |

Ipertrofia fisiologica e patologica nell'atleta

Le prime osservazioni relative all'ingrandimento del cuore negli atleti risalgono alla fine dell'800, quando un medico svedese, basandosi sulla sola percussione, descrisse l'aumento dell'aia cardiaca negli sciatori di fondo, interpretandolo come il fisiologico risultato dell'attività sportiva, che ne giustificava le migliori capacità funzionali. Oggi è ben noto che l'allenamento atletico intenso e prolungato induce un rimodellamento cardiaco, caratterizzato dall'aumento degli

spessori parietali del ventricolo sinistro e delle dimensioni della cavità ventricolare. L'entità di questi adattamenti morfologici è determinata da una serie di fattori clinici e, verosimilmente, genetici. In questa rassegna due esperti come *Filippo Maria Quattrini* e *Antonio Pelliccia* affrontano il problema clinico più rilevante in cardiologia dello sport: la diagnosi differenziale fra il rimodellamento fisiologico del "cuore d'atleta" e la cardiomiopatia ipertrofica, una delle cause più comuni di morte cardiaca improvvisa nei giovani atleti. •

FOCUS ON



Cuore e rene nello scompenso cardiaco acuto

Lo scompenso cardiaco e la disfunzione renale sono complesse patologie in progressivo aumento che spesso coesistono, con negative conseguenze prognostiche, come è emerso da recenti studi, registri

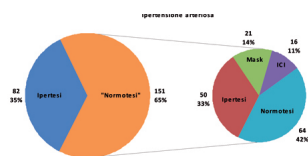
osservazionali e trial clinici. Inoltre, se da un lato la terapia dello scompenso cardiaco può influenzare la funzione renale, la coesistenza di una disfunzione renale ne può alterare i benefici attesi. In questo "Focus on" a cura dell'Area Scompenso Cardiaco ANMCO vengono esaminati alcuni

> FOCUS ON

dei punti più controversi delle interazioni cardio-renali in corso di scompenso acuto alla luce delle più recenti evidenze scientifiche con il contributo di due autorevoli nefrologi e con una pratica ed

esauriente sintesi finale di *Maria Frigerio*, nell'ottica di fornire una serie di elementi culturali difficilmente affrontati e contenuti nelle linee guida attraverso un interscambio culturale tra specialisti. •

STUDIO OSSERVAZIONALE

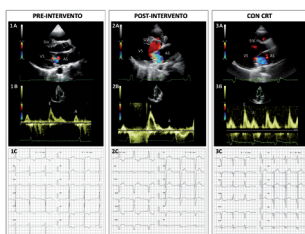


Ipertensione arteriosa ed obesità

I pazienti affetti da obesità morbigena spesso sviluppano ipertensione arteriosa attraverso svariati meccanismi, probabilmente correlati all'aumentato riassorbimento di sodio per una inefficiente natriuresi, all'attivazione del sistema nervoso simpatico e alla produzione di angiotensinogeno da parte degli adipociti viscerali. In questo studio *Alessio Montereaggi et al.* hanno sottoposto a visita cardiologica, ECG, ecocardiogramma, monitoraggio pressorio ed Holter, 233

pazienti consecutivi in previsione dell'intervento chirurgico per l'obesità. La prevalenza di ipertensione arteriosa sull'intera popolazione è stata pari al 72.5%, molto più elevata rispetto ai soggetti di pari età. Un gruppo di pazienti è stato inoltre valutato a 18 mesi dall'intervento bariatrico, documentando un significativo miglioramento della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca, verosimilmente da attribuire ad una riduzione del tono adrenergico e ad un'aumentata attività della funzionalità barocettiva e del tono vagale. •

CASO CLINICO



Ranolazina nella cardiomiopatia ipertrofica

In alcuni pazienti con cardiomiopatia ipertrofica, ad espressione fenotipica estrema, si riscontrano gradi molto marcati di ipertrofia associata a ridotte dimensioni cavitare del ventricolo sinistro e fisiopatologia restrittiva. Tali pazienti presentano quasi sempre sintomi limitanti, quali dispnea o angina per sforzi anche lievi, e sono di difficile gestione clinica. Le strategie terapeutiche vengono rese ancor più complesse dalla mancanza di dati relativi alle opzioni farmacologiche e chirurgiche potenzialmente più idonee per questi pazienti. In questo numero *Benedetta Tomberli et al.* presentano il caso di una paziente di 30 anni affetta da

cardiomiopatia ipertrofica con fisiopatologia restrittiva, sottoposta ad un intervento chirurgico di miectomia estesa ed a terapia di resincronizzazione cardiaca, con miglioramento significativo ma incompleto dei sintomi. Il successivo potenziamento della terapia con ranolazina ha portato ad un netto miglioramento della sintomatologia riportata. Tale riscontro, sebbene aneddotico, rappresenta un risultato promettente e la base, insieme ad interessanti dati di studi preclinici, per la conduzione di uno studio multicentrico randomizzato europeo attualmente in corso, volto a valutare l'effetto di ranolazina su capacità funzionale, biomarcatori e parametri diastolici in pazienti con cardiomiopatia ipertrofica sintomatica. •