

Innovation in cardiology: still a wishful thinking?



HIGHLIGHTS



**Fondazione
Internazionale
Menarini**



Brescia
28-30 Gennaio 2016

HIGHLIGHTS

Welcome to Brescia!

Il Prof. Metra, Chairman del convegno, ha aperto i lavori congressuali ricordando l'importanza della scuola cardiologica di Brescia. Ha ringraziato i ricercatori, tutti di elevato livello scientifico, che hanno accettato di partecipare al convegno e di presentare i loro dati, frutto di anni di ricerca in campo cardiologico. Il Prof. Pecorelli, Rettore dell'Università di Brescia, ha parlato dell'importanza della prevenzione nell'ambito delle patologie cardiovascolari e ha espresso il desiderio che questo convegno possa approfondire in particolare questa tematica che rappresenta il futuro della medicina applicata alla salute pubblica.



Marco Metra (Brescia, Italia)



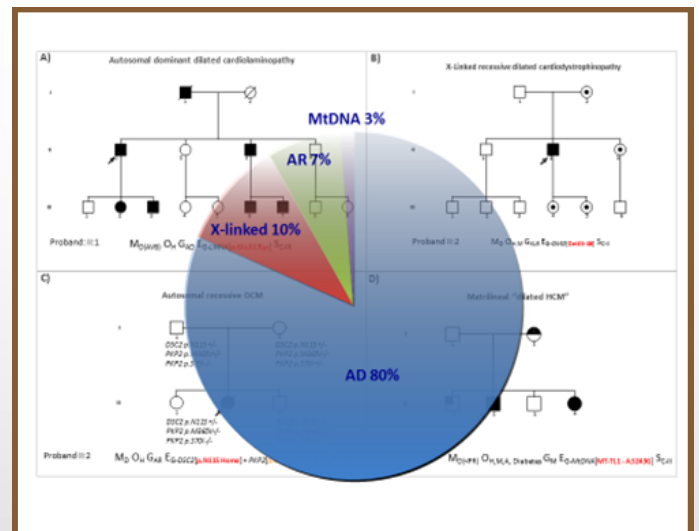
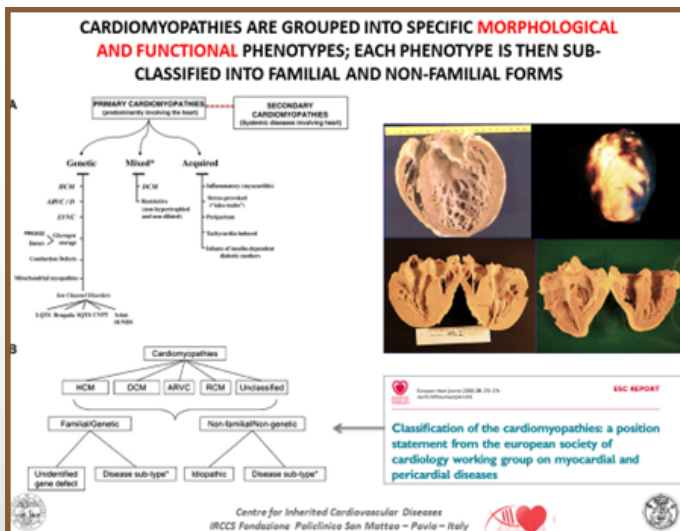
HIGHLIGHTS

Genetica e cardiomiopatie

La Prof.ssa Arbustini di Pavia ha parlato della relazione fra genetica e cardiomiopatie. Queste sono per lo più caratterizzate da una specifica eziologia genetica dove l'alterazione di un gene può essere accompagnato da differenti manifestazioni fenotipiche. La loro diagnosi pertanto si basa su indagini familiari sia di tipo genetico che fenotipico. Un *marker* anatomico delle cardiomiopatie è la *left ventricular non-compaction cardiomyopathy*, la cosiddetta cardiomiopia caratterizzata dalla presenza del ventricolo sinistro che si mostra non compatto, trabecolato. Questa è una delle principali forme genetiche di cardiomiopia ed è attualmente oggetto di ricerca sia clinica che genetica al fine di scoprirne le cause ed individuare dei protocolli terapeutici idonei. La relatrice ha quindi presentato dati sulle differenti forme fenotipiche derivanti da un'unica mutazione genetica. L'80% delle cardiomiopatie ad eziologia genetica sono autosomiche dominanti. Un aspetto centrale per la diagnosi e il trattamento delle cardiomiopatie è rappresentato dallo screening familiare che deve essere sempre implementato prima di ogni analisi genetica. La sintesi fra i dati derivanti dall'analisi clinica dei pazienti affetti da cardiomiopatie e dall'analisi genetica è fondamentale per la diagnosi selettiva della specifica forma di cardiomiopia.



Eloisa Arbustini
(Pavia, Italia)



- Qual è la relazione fra cardiomiopatie e alterazioni genetiche?
- Qual è la relazione fra cardiomiopatie ad eziologia genetica e non genetica?
- Qual'è la strategia diagnostica da applicare in corso di screening familiare per cardiomiopia?
- Quando devono essere condotte le analisi genetiche sui gruppi familiari?



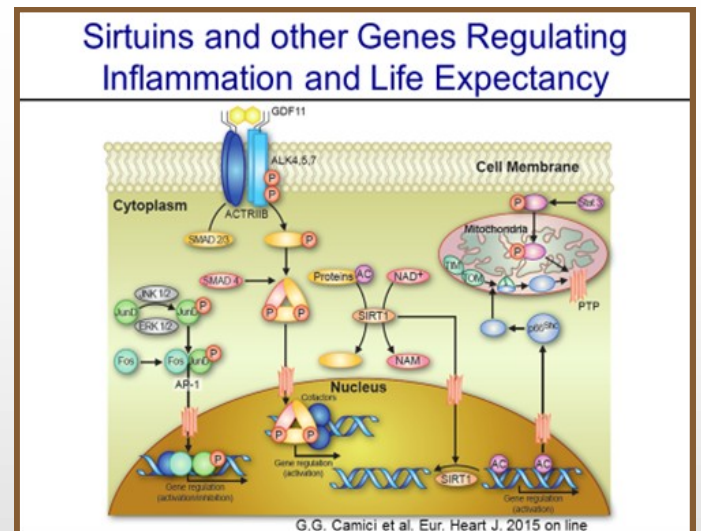
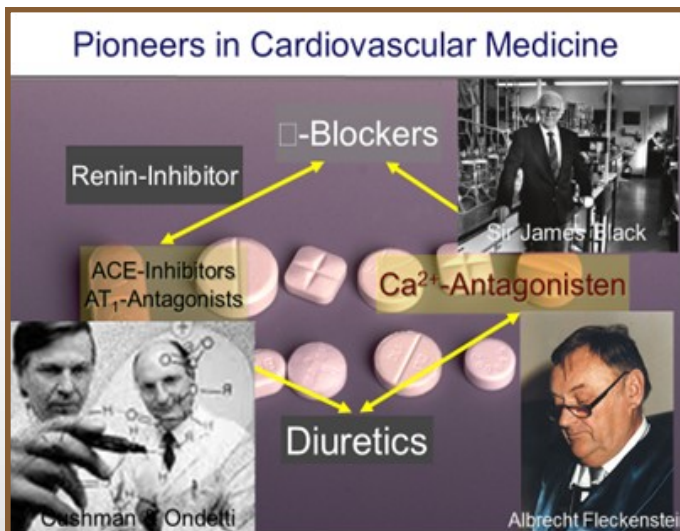
HIGHLIGHTS

La malattia cardiovascolare oggi: nuove strategie di prevenzione

Il Prof. Lüscher di Zurigo ha presentato dati recentissimi su nuove strategie di prevenzione delle malattie cardiovascolari basate sullo studio dei principali meccanismi fisiopatologici di malattia. Il relatore ha sottolineato che nella storia dell'evoluzione solo la razza umana ha sviluppato alti livelli di LDL. Pertanto, la malattia aterosclerotica è specifica dell'uomo e non è presente in altre specie animali. Recenti dati hanno individuato l'inibizione di una proteina, denominata PCSK9, come fattore scatenante della sintesi di LDL nel fegato. Un altro enzima fondamentale per la sintesi di LDL via VLDL è il CEPT che agisce sempre a livello epatico. Vari tentativi sono stati fatti per sintetizzare farmaci capaci di inibire l'attività di questo enzima. Tuttavia, al momento tali sforzi non hanno prodotto risultati positivi. I progressi della medicina hanno determinato una drammatica riduzione degli eventi cardiovascolari dagli anni 50 fino ad oggi. Ulteriori progressi sono attualmente in atto, particolarmente sul versante dell'individuazione dei principali fattori proinfiammatori responsabili della cascata infiammatoria tipica della malattia aterosclerotica. Uno di questi fattori è l'interleuchina 6. La nuova frontiera è determinata dallo studio della correlazione fra aterosclerosi e *aging*, sia per quanto riguarda gli stati infiammatori sottesi, che per lo sviluppo di nuove terapie basate sull'utilizzo di cellule staminali.



Thomas Luscher
(Zurigo, Svizzera)



- Quali sono i principali meccanismi che determinano la malattia cardiovascolare?
- Quali sono i principali fenomeni proinfiammatori?
- Qual è il ruolo dell'interleuchina 6 nel determinare questi fenomeni infiammatori?
- Quale fenomeno determina la delezione del gene SIRT1?



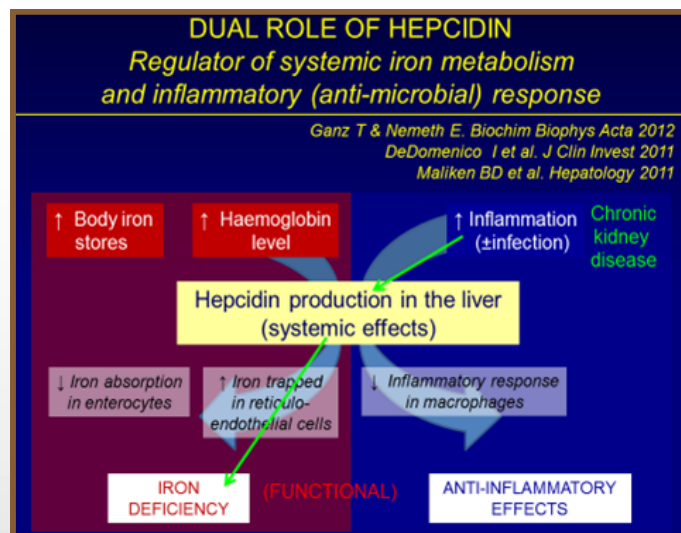
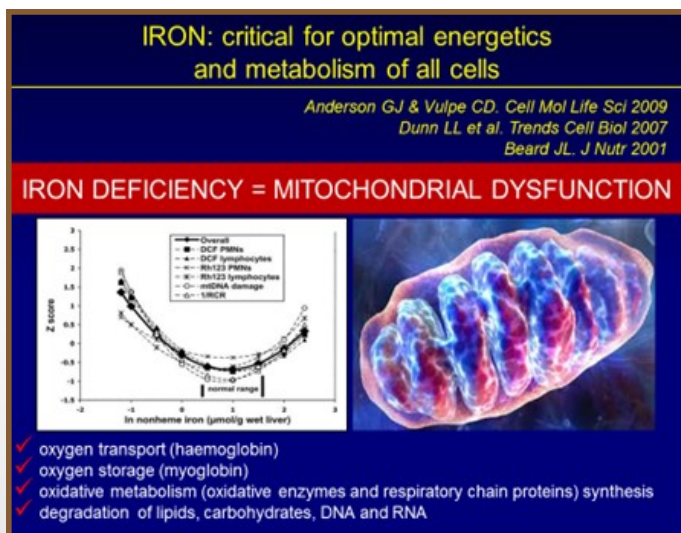
HIGHLIGHTS

La terapia marziale e la malattia cardiovascolare

La Prof.ssa Jankowska di Wroclaw ha approfondito il legame fra ferro e malattia cardiovascolare. La deficienza di ferro è uno dei principali fattori alla base dello scompenso cardiaco ed è spesso legata a specifici fattori infiammatori. La deficienza di ferro è legata anche all'aumento di mortalità. Questi dati mostrano l'importanza strategica del ferro non solo per i fenomeni legati all'eritropoiesi, ma anche per altri metabolismi: il deficit di ferro determina infatti disfunzione mitocondriale. Una proteina profondamente coinvolta nel metabolismo del ferro è l'epcidina. L'aumento della sua produzione a livello epatico, mediata attraverso fenomeni infiammatori, determina il deficit di ferro. Il deficit di ferro è inoltre un fattore prognostico negativo anche in pazienti affetti da malattia coronarica e da diabete di tipo II. La relatrice infine ha presentato dati interessanti sul ruolo della terapia marziale nel controllo dei pazienti affetti da scompenso cardiaco.



Ewa Jankowska
(Breslavia, Polonia)



Quali sono i principali legami fra deficienza di ferro e malattia cardiovascolare?
Qual è la nuova definizione di deficienza di ferro in soggetti affetti da scompenso cardiaco?
Qual è il ruolo dell'epcidina nel controllo del metabolismo del ferro?
Qual è il ruolo della terapia marziale nei pazienti affetti da scompenso cardiaco?



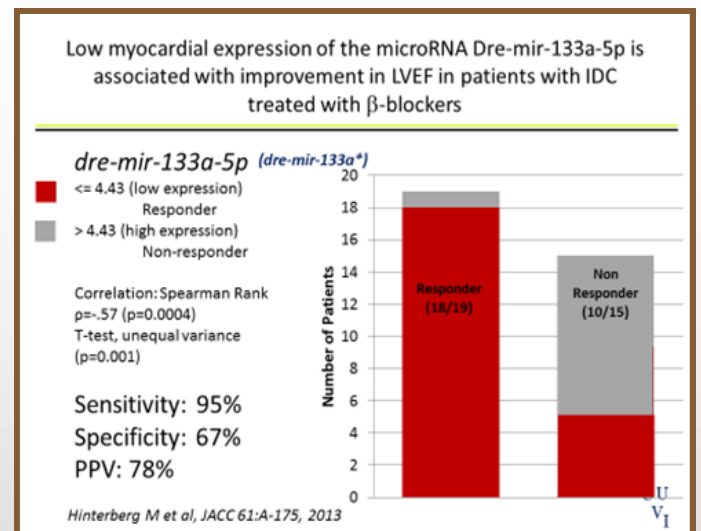
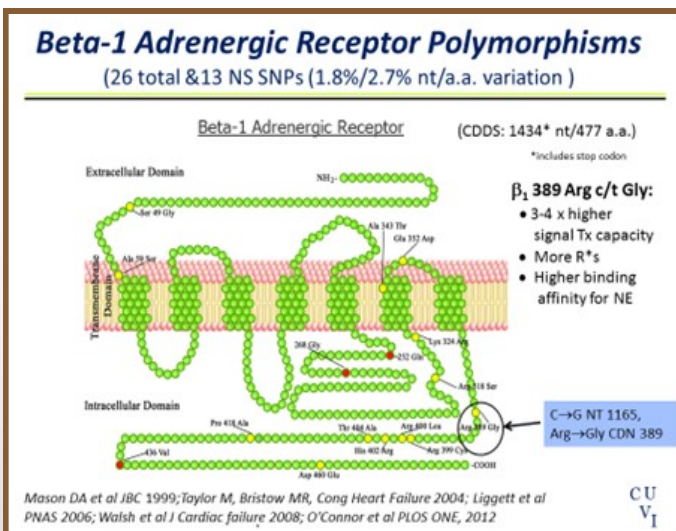
HIGHLIGHTS

La genetica e la selezione dei farmaci

Il Prof. Bristow di Denver ha approfondito la relazione esistente fra la tipizzazione fenotipica dei pazienti mediante l'utilizzo di biomarkers genomici e l'individuazione della terapia target. Questa strategia, pur presentando dei vantaggi potenzialmente significativi, sembra non essere applicabile a tutti i modelli di malattia. Esistono tuttavia dei quadri clinici o specifici stati patologici dove l'applicazione della farmacogenomica risulta particolarmente efficace. Alcuni esempi sono la scoperta di variazioni genetiche che impattano sul metabolismo epatico del Warfarin o anche l'individuazione di terapie specifiche per variazioni genetiche che impattano sui target primari o secondari di alcuni farmaci fra cui il Warfarin e il Bucindolo. Altri campi dove questa applicazione presenta dei vantaggi significativi sono quelli delle patologie neoplastiche e delle cardiopatie congenite. Un esempio è rappresentato dalla bassa espressione miocardica del gene microRNA Dre-mir-133a-5p che si associa ad un miglioramento della frazione di eiezione del ventricolo sinistro in pazienti portatori di defibrillatore impiantabile cardioconvertitore e trattati con β -bloccanti. In corso di scompenso cardiaco la fenotipizzazione molecolare può avere delle ricadute significative dal punto di vista terapeutico nel caso in cui il biomarker sia in possesso di elevata sensibilità e specificità. Il test deve essere di facile esecuzione e di facile campionamento.



Michael Bristow
(Denver, USA)



Quali sono le principali malattie che possono beneficiare della fenotipizzazione mediante biomarkers genomici?

Quali sono i modelli concettuali di scompenso cardiaco legati alla genomica?

Quali sono gli effetti acuti e cronici della stimolazione del recettore β_1 - AR?



HIGHLIGHTS

La prevenzione cardiovascolare: una nuova frontiera

Il Prof. Fuster di New York ha parlato della correlazione fra lo stato di salute cardiovascolare e lo stato di *aging* approfondendo tre aspetti legati alla valutazione quali/quantitativa dello stato mentale nelle differenti età: l'aderenza alla terapia cardiovascolare che rappresenta un tipico problema dell'età adulta/anziana in cui coesistono sia problemi di abuso che di sottoutilizzo; il peso dello stato di malattia che rappresenta un problema sia per il paziente che per i familiari; lo stato di completo benessere psico-fisico. In particolare il relatore si è soffermato sulla differenza fra le strategie di salute pubblica attuali e quelle da implementare in un futuro sempre più prossimo. L'impostazione di politiche sanitarie basate sulla cura delle malattie e non sulla loro prevenzione ha di fatto portato i sistemi sanitari al collasso a causa dell'alto costo sostenuto. Queste strategie inoltre sono particolarmente influenzate dall'inquinamento globale poiché l'inquinamento atmosferico insieme all'inquinamento acustico sono fattori proinfiammatori che sottendono allo sviluppo di svariate patologie. Ecco che, in alternativa a questo modello, il relatore ha presentato tutta una serie di dati prodotti da studi di popolazione condotti con metodologia scientifica e basati su un nuovo modello che contempla, insieme alle strategie sanitarie e di ambiente, anche strategie educazionali e scientifiche applicate alle differenti età a partire dall'infanzia fino all'età anziana.

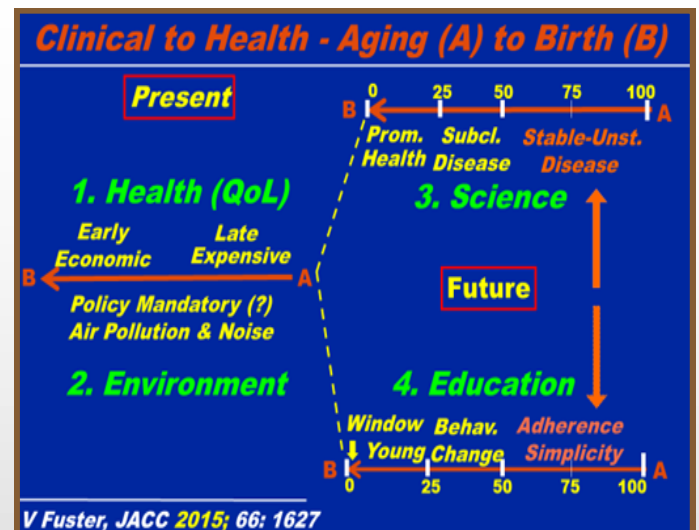


Valentin Fuster
(New York, USA)

**NHLBI Strategic Visioning:
Setting an Agenda for the NHLBI of 2025**

Goal 1: Human Health	To expand knowledge of the molecular and physiological mechanisms governing the normal function of HLBS systems as essential elements for sustaining human health.
Goal 2: Human Disease	To extend our knowledge of the pathobiology of HLBS disorders and enable clinical investigations that advance the prediction, prevention, preemption, treatment, and cures of human diseases.
Goal 3: Translational Research	To facilitate innovation and accelerate research translation, knowledge dissemination, and implementation science that enhances public health.
Goal 4: Workforce and Resources	To develop and enable a diverse biomedical workforce equipped with the essential skills and research resources to pursue emerging opportunities in science.

M Lauer, GH Gibbons et. al. JACC 2015; 65: 1130 - Environment



Quali sono le nuove strategie di politica sanitaria da implementare nel prossimo futuro?
Come approcciare il problema della politerapia tipica dell'età senile e presenile?
Quali sono i modelli educativi più efficaci applicati alle differenti età della vita umana?
Quanto influisce la malattia cardiovascolare sulle forme di degenerazione del tessuto cerebrale?



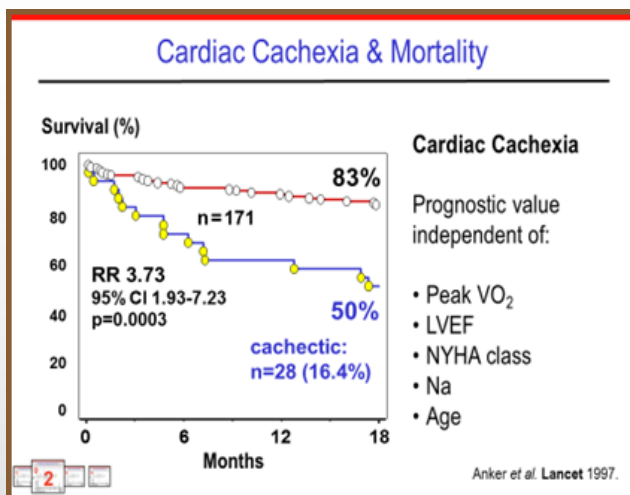
HIGHLIGHTS

La cachessia ed altre comorbidità

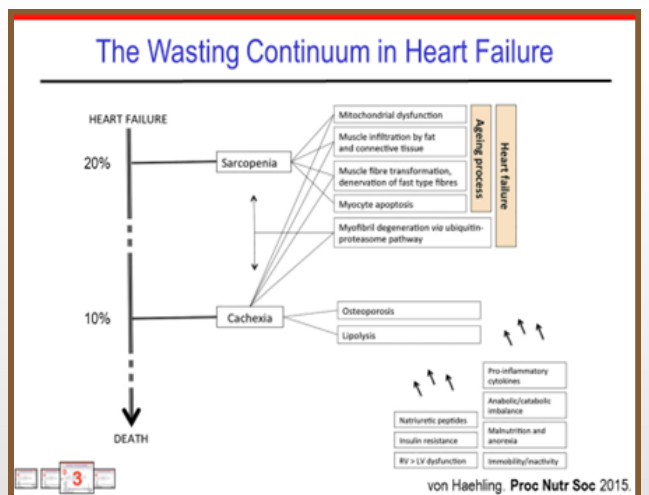
Il Prof. von Haehling di Göttingen ha approfondito il tema della cachessia unito alle altre comorbidità che colpiscono i pazienti affetti da insufficienza ventricolare sinistra. Il concetto di cachessia va differenziato da altri concetti apparentemente simili quali sarcopenia e fragilità. In presenza di cachessia infatti il paziente perde sia peso corporeo che massa muscolare in seguito alla presenza di specifiche malattie croniche. Questo fenomeno si instaura anche in soggetti affetti da scompenso cardiaco dove sia il deficit di perfusione a livello dei tessuti periferici che la riduzione dell'attività fisica, unitamente ad altri fattori di natura metabolica ed infiammatoria, determinano l'insorgenza di miopatia sistemica e perdita di massa grassa. In generale, la perdita di massa muscolare anticipa la perdita di massa grassa e, solo quando i due fenomeni sono presenti, i pazienti iniziano a perdere anche peso corporeo. Questo fenomeno può essere presente anche in pazienti ancora in sovrappeso e questo può indurre in errore il medico al momento della diagnosi. La presenza di cachessia in pazienti affetti da scompenso cardiaco peggiora significativamente la loro prognosi. Sarcopenia significa perdita di massa muscolare senza che necessariamente ci sia la perdita di peso corporeo. La fragilità è la perdita di indipendenza nel condurre le normali attività in presenza di cachessia o di sarcopenia. I pazienti affetti da scompenso cardiaco sono quindi destinati, per un motivo o per l'altro, a perdere massa muscolare. Come approcciare questo fenomeno? L'attività fisica, attraverso l'inibizione del proteasoma, aumenta i fenomeni anabolici e riduce quelli catabolici a livello del metabolismo muscolare. Altri approcci sono caratterizzati dalla riduzione dei fenomeni catabolici o di quelli infiammatori. Inoltre esiste tutta una serie di nuove molecole



Stephan von Haehling (Göttinga, Germania)



le in studio che agisce su questi fattori.



Quali sono le principali caratteristiche della cachessia? Come impostare la diagnosi differenziale fra cachessia e sarcopenia? Quali sono le nuove molecole in sviluppo che determinano la riduzione dei fattori catabolici legati alla perdita di massa muscolare? Quali sono le nuove molecole in sviluppo che determinano la riduzione dei fenomeni infiammatori legati alla perdita di massa muscolare?



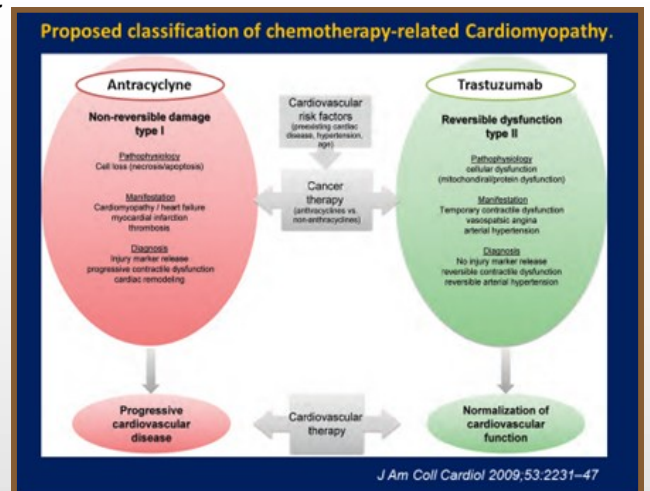
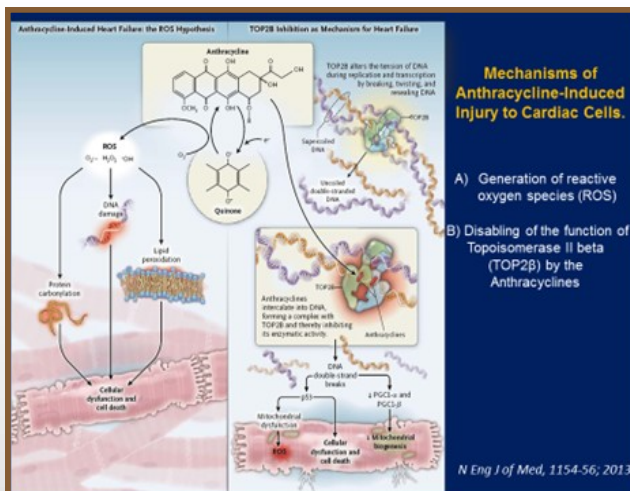
HIGHLIGHTS

Farmaci antineoplastici e cuore: quale relazione?

La Prof.ssa Nodari di Brescia ha affrontato il problema del danno cardiomiocitario in seguito a terapia antineoplastica. Alla base di questo danno esistono due fenomeni principali: la produzione di radicali liberi dell'ossigeno e l'inibizione della topoisomerasi-II-beta che finisce per danneggiare seriamente il metabolismo mitocondriale. Questi fenomeni hanno un impatto decisamente maggiore nel lungo termine rispetto alla fase acuta. Per quanto riguarda i protocolli terapeutici, il gruppo di farmaci maggiormente coinvolto è quello delle antracicline. Anche i cosiddetti farmaci adiuvanti hanno un effetto sfavorevole sul cardiomiocita. Dati recentemente pubblicati sembrano tuttavia indicare che tale danno può essere reversibile. I criteri prognostici utilizzati dai cardiologi e raccomandati dalle linee guida sono rappresentati dallo studio della frazione di eiezione. Ma siamo sicuri che sia questo il parametro corretto? Probabilmente no, in quanto la frazione di eiezione non è un indicatore di contrattilità. Al fine di evidenziare il danno in fase precoce sarebbe più opportuno applicare metodiche ecocardiografiche innovative come il *global strain*. Fra i *biomarkers*, la troponina ha presentato dei risultati contraddittori. Il vero problema è che questi pazienti non vengono sufficientemente monitorati e spesso vengono inviati al controllo del cardiologo quando ormai sono sintomatici. Il problema è sicuramente legato alla mancanza di una diagnosi precoce. Inoltre, anche i farmaci definiti come cardioprotettori sono stati poco studiati e quello che è emerso dagli studi condotti è che il trattamento a base di ace-inibitori o statine deve essere iniziato precocemente se si vuole ottenere un effetto protettivo positivo.



Savina Nodari
(Brescia, Italia)



Quali sono i principali effetti delle antracicline sulle cellule miocardiche? Quali sono i principali farmaci cardioprotettori? Questi farmaci sono tutti dotati di un sufficiente profilo di sicurezza? Come selezionare i pazienti ad alto rischio di cardiotoxicità? Quanto può aiutare l'analisi genetica nella selezione dei pazienti particolarmente sensibili all'effetto delle antracicline?



HIGHLIGHTS

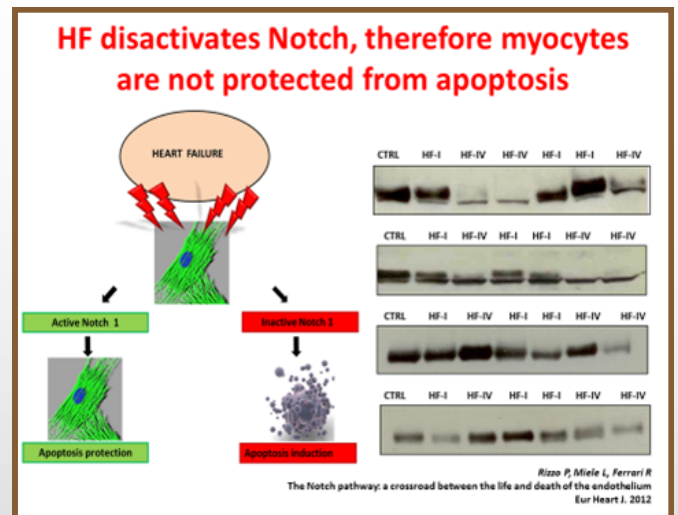
Vita e morte del miocita come causa di *remodelling*

Il Prof. Ferrari di Ferrara ha presentato dei dati estremamente interessanti sui meccanismi biologici legati al fenomeno del rimodellamento miocardico. Prima di tutto, cosa si intende per *remodelling*? Esistono varie definizioni dal punto di vista del clinico, del biologo e del patologo, come esistono anche svariate opzioni terapeutiche per il suo trattamento. Ma come può essere spiegato questo fenomeno? Per rispondere a questa domanda è necessario immergersi nel mistero della vita, inevitabilmente legato a fenomeni di nascita e di morte. I miociti embrionali sono intrinsecamente legati al ciclo vitale caratterizzato da nascita e morte; non così per i miociti adulti che conoscono solo i fenomeni di necrosi. In corso di *remodelling* le cellule miocitarie riacquisiscono le potenzialità perse nella fase post embrionale e sono nuovamente capaci di sviluppare fenomeni tipici del ciclo vitale: nascita e morte cellulare. Andando ad esaminare il miocardio rimodellato notiamo la presenza di fenomeni di apoptosi e di ipertrofia. Entrambe sono dovute ad attivazione neuroendocrina secondaria ai fenomeni di *stretch*. Questi fenomeni testimoniano una *down-regulation* verso un tessuto miocardico di tipo embrionale dove i fenomeni ipertrofici e quelli apoptotici, per tempi sufficientemente lunghi, riescono a mantenere un equilibrio apparentemente ben bilanciato. Con l'andare del tempo tuttavia tendono a prevalere i fenomeni apoptotici su quelli ipertrofici. Un sistema che regola l'equilibrio tra questi fenomeni è quello definito come *notch*. Un dato interessante è rappresentato dal fatto che nei pazienti affetti da scompenso cardiaco questo sistema viene inibito permettendo ai fenomeni apoptotici di prevalere su quelli ipertrofici.



Roberto Ferrari
(Ferrara, Italia)

- Life and death are integrating parts of the universe
- Express opposite concepts, but are aspects of the same design
- Two entities programmed from the nuclei
 - Life → **Reproduction**
 - Death → **Apoptosis**



Quali sono le caratteristiche dei miociti embrionali? Come poter definire l'apoptosi?
Esistono dei farmaci che utilizzano i fenomeni di apoptosi e di ipertrofia?
Qual è il meccanismo di azione della citochina IL6?
Esistono dei farmaci che utilizzano il meccanismo d'azione dell'interleuchina IL6?



HIGHLIGHTS

Come migliorare la prognosi post-dimissione dei pazienti ricoverati per scompenso cardiaco acuto?

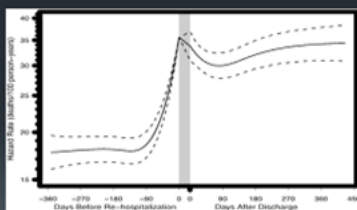
Il Prof. Cotter di Durham ha presentato dei dati molto interessanti su questo tema di attualità per quanto riguarda i protocolli terapeutici applicati nei pazienti affetti da scompenso cardiaco acuto. Siamo sicuri che l'approccio terapeutico dei pazienti ricoverati per scompenso cardiaco acuto sia corretto? Questa è stata la domanda con cui il Prof. Cotter ha aperto la sua relazione e a cui ha risposto in maniera chiara presentando i dati tratti dalla letteratura. L'approccio terapeutico di questi pazienti si limita al riequilibrio del loro assetto emodinamico che tuttavia è gravato da tutta una serie di recidive a loro volta segnate dall'aumento degli eventi mortali ad ogni nuovo ricovero. Nonostante queste considerazioni sostenute da dati clinici incontrovertibili, fino ad ora, non si vedono segnali di cambiamento nell'approccio terapeutico classico. Il relatore ha presentato dei modelli terapeutici alternativi dove, unitamente all'azione sull'equilibrio emodinamico, viene anche presa in considerazione un'azione mirante a ridurre gli squilibri neuro-ormonali, metabolici e proinfiammatori che finiscono per danneggiare altri organi, i reni in primis. Questo modello terapeutico alternativo si basa sulla considerazione che lo scompenso cardiaco acuto è una malattia sistemica, caratterizzata dalla contemporanea presenza di fenomeni neuro-ormonali, fenomeni infiammatori e danno d'organo. Un altro aspetto è legato al tentativo di intervenire sulla malattia di base che determina lo stato di scompenso, soprattutto se questo può migliorare le condizioni cliniche del paziente. Anche l'implementazione di strategie di tipo socioeconomico possono aiutare a migliorare lo stato di questi pazienti una volta dimessi dall'ospedale. La possibilità di intervenire in maniera complementare su questi pazienti ogni volta



Gad Cotter
(Durham, UK)

Examining our a priori assumptions

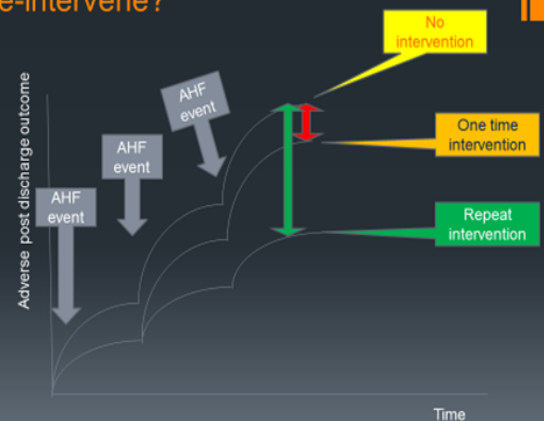
- First, AHF is not just a worsening a symptoms. Once a episode of AHF has occurred there is a spike in "bad outcomes" such as repeat admissions and death.



Cook et al Am J Cardiol 2016 in print

ta che vengono ricoverati in ospedale per l'instaurarsi di fenomeni acuti, di fatto, può migliorare in maniera significativa la loro prognosi a lungo termine.

What will happen if we don't re-intervene?



Quali sono i risultati dell'approccio terapeutico classico dei pazienti con scompenso cardiaco acuto? Quali sono gli effetti della serelaxina sull'*outcome* di questi pazienti? Quali sono i principali fattori socioeconomici coinvolti nelle riammissioni ospedaliere in fase post-dimissione precoce?



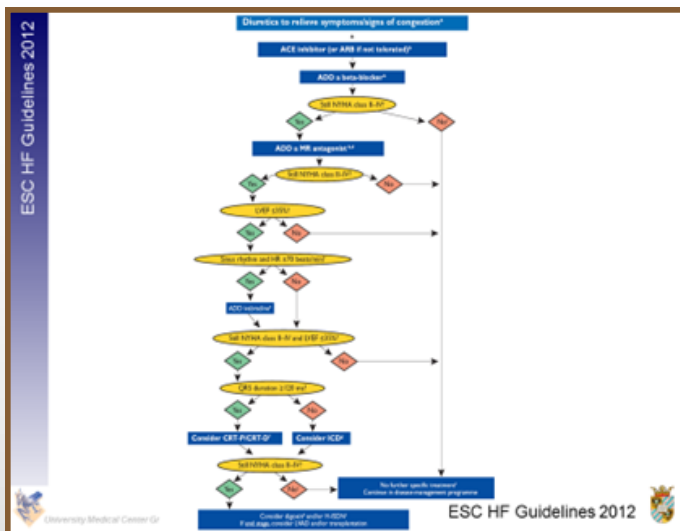
HIGHLIGHTS

Un algoritmo per la gestione del paziente affetto da scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta

Il Prof. Voors di Groningen ha presentato dati molto interessanti sulle opzioni terapeutiche applicabili ai pazienti affetti da scompenso cardiaco, in particolare in quelli con frazione di eiezione ridotta. Partendo dall'algoritmo proposto nel 2012 dalla Società Europea di Cardiologia per il trattamento dello scompenso cardiaco, il relatore ha presentato i dati tratti dalla letteratura per ogni farmaco indicato. Ha iniziato coi diuretici per arrivare fino ai farmaci più recenti quali gli inibitori dei peptidi natriuretici in associazione con gli ACE inibitori. Per quanto riguarda i diuretici, il relatore ha sottolineato la necessità di utilizzarli alla dose più bassa, sufficiente per riportare il paziente a un peso corporeo corretto dopo aver risolto il problema legato alla ritenzione di liquidi. Il rischio legato all'utilizzo intensivo di questi farmaci è l'ipotensione arteriosa. Gli ACE inibitori e gli inibitori dell'angiotensina II sono i farmaci di riferimento per il trattamento di questi pazienti e vanno utilizzati in associazione con i β -bloccanti con l'obiettivo di migliorare il quadro sintomatologico e ridurre la mortalità. Nel caso in cui questi presidi terapeutici non riescano a migliorare il quadro sintomatologico, le linee guida raccomandano l'associazione di un antagonista del recettore muscarinico. Nel caso in cui la sintomatologia sia ancora fuori controllo è possibile associare l'ivabradina. Il relatore a questo punto ha presentato i dati relativi ad un nuovo farmaco, LCZ696, associazione preconstituita di un ACE inibitore unito ad un inibitore dei peptidi natriuretici. È capace sia di migliorare la sintomatologia di questi pazienti che di ridurre in maniera significativa la mortalità.



Adriaan A. Voors
(Groninga, Paesi Bassi)



Effect of LCZ696 vs Enalapril on Primary Endpoint Components

	LCZ696 (n=4187)	Enalapril (n=4212)	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
Primary endpoint	914 (21.8%)	1117 (26.5%)	0.80 (0.73-0.87)	0.0000002
Cardiovascular death	558 (13.3%)	693 (16.5%)	0.80 (0.71-0.89)	0.00004
Hospitalization for heart failure	537 (12.8%)	658 (15.6%)	0.79 (0.71-0.89)	0.00004

Quali sono i problemi legati all'utilizzo dei diuretici? Come gestire l'associazione fra ACE inibitori e β -bloccanti? Qual è l'effetto dei β -bloccanti sulla mortalità? Quali sono i risultati degli studi condotti con ivabradina? Quali sono i risultati dello studio *paradigm*?



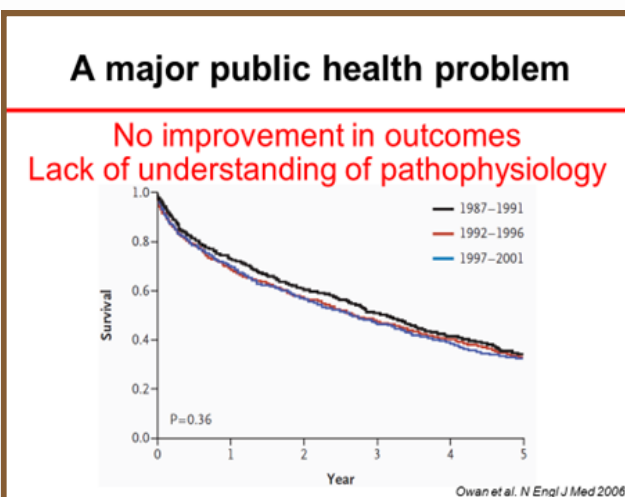
HIGHLIGHTS

Lo scompenso cardiaco a frazione di eiezione conservata: nuovi elementi fisiopatologici

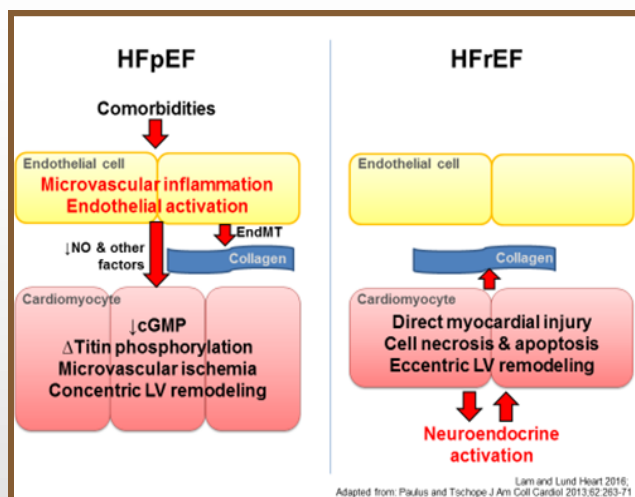
La Prof.ssa Carolyn Su Ping Lam di Singapore ha approfondito il tema dello scompenso cardiaco con frazione di eiezione conservata presentando interessanti dati sia di clinica che di fisiopatologia. La prevalenza di scompenso cardiaco con frazione di eiezione conservata è in aumento in tutto il mondo e colpisce soprattutto le donne. Il problema di questa patologia è rappresentato dalla mancanza di presidi terapeutici capaci di controllarne l'evoluzione probabilmente perché è necessario approfondire le conoscenze sui suoi meccanismi fisiopatologici. Fino ad ora, i pazienti affetti da scompenso cardiaco con frazione di eiezione conservata sono stati trattati con gli stessi protocolli terapeutici utilizzati nei pazienti affetti da scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta e i risultati sono stati a dir poco deludenti. Lo scompenso cardiaco con frazione di eiezione conservata presenta delle basi fisiopatologiche radicalmente differenti da quelle dello scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta. Esso infatti è caratterizzato dalla presenza di ipertensione polmonare e di disfunzione sistolica a carico del ventricolo destro ed è solitamente accompagnato da malattie concomitanti che spesso ne influenzano la prognosi in maniera significativa. Infine è spesso associato alla malattia coronarica. Tutte queste caratteristiche suggeriscono che alla base delle due forme di scompenso sussistano due differenti meccanismi fisiopatologici per cui nella classica forma a frazione di eiezione ridotta prevale il rimodellamento cardiaco secondario ad un danno diretto del miocardio da necrosi cellulare, mentre nella forma a frazione di eiezione conservata prevalgono fenomeni infiammatori e di disfunzione endoteliale responsabili a loro volta di deficit microvascolari e stress ossidativo a livello del tessuto endocardico.



Carolyn Su Ping Lam
(Singapore, Rep. di)



Questi si traducono in un deficit della via enzimatica cGMP-PKG, responsabile della ridotta contrattilità cardiomiocitica.



Quali sono le principali differenze dal punto di vista emodinamico fra le due forme di scompenso cardiaco in corso di trattamento con vasodilatatori? Quanto influiscono le malattie concomitanti sull'outcome dei pazienti affetti da scompenso con frazione di eiezione conservata? Quanto sono importanti i fenomeni di disfunzione endoteliale nel determinismo di questa forma di scompenso?



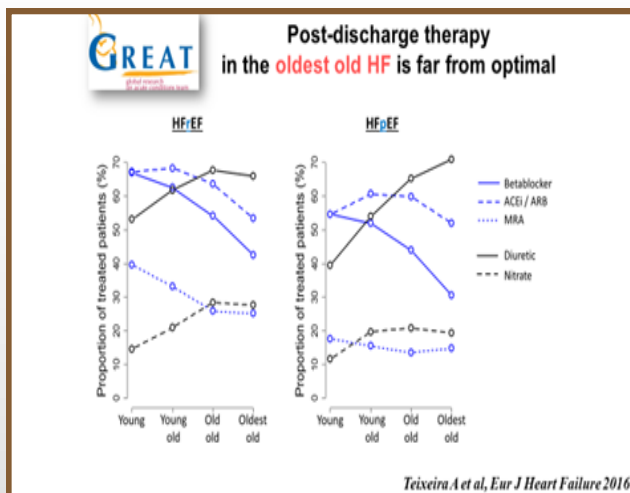
HIGHLIGHTS

La terapia dello scompenso cardiaco può essere monitorata con i biomarkers diagnostici?

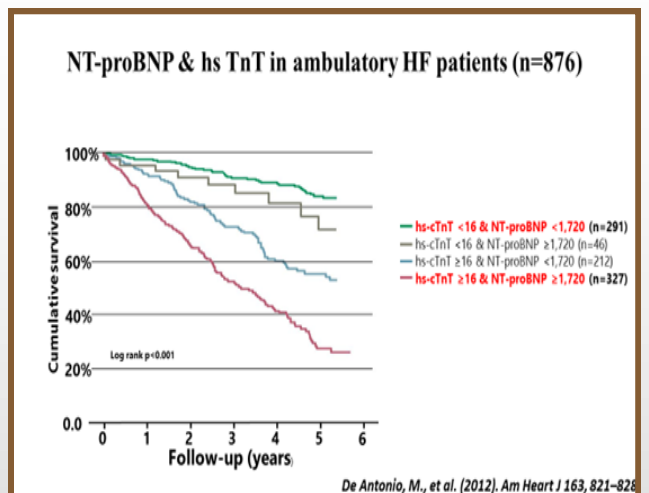
Il Prof. Mebazaa di Parigi ha presentato dati veramente interessanti sull'utilizzo dei biomarkers diagnostici applicati alla prognosi e al monitoraggio dell'evoluzione dello scompenso cardiaco. I presidi terapeutici per il trattamento dei pazienti affetti da scompenso cardiaco sono vari e tutti ben conosciuti ma vengono utilizzati in maniera sub-ottimale e in particolare nei pazienti di età più elevata. Al crescere dell'età dei pazienti, infatti, si riduce significativamente la percentuale di quelli in trattamento farmacologico. Ancora più allarmante è il dato che meno del 20% fra i pazienti in trattamento farmacologico assume il farmaco alle dosi consigliate dalle linee guida. Volendo sintetizzare, meno del 70% dei pazienti affetti da scompenso cardiaco vengono trattati farmacologicamente e, di questi, meno del 20% assumono dosi ottimali di farmaco. Una possibile risoluzione di questo problema è rappresentata dall'utilizzo di biomarkers che siano in grado di dare indicazioni sulla gravità della malattia, sulla sua evoluzione e sulla necessità di intensificare il trattamento farmacologico. I biomarkers attualmente disponibili sono in grado di dare queste indicazioni. I peptidi natriuretici e la troponina sono forti indicatori dello stato di severità della malattia. La riduzione dei loro livelli ematici è strettamente correlata con l'evoluzione della malattia e in particolare la riduzione dei loro valori è un indicatore affidabile dell'evoluzione favorevole dello scompenso. Il BNP è stato utilizzato con successo in svariati studi per ottimizzare il dosaggio dei farmaci per il trattamento dei pazienti affetti da scompenso cardiaco. A questo punto il relatore ha presentato dati non ancora pubblicati sull'utilizzo dei peptidi natriuretici per la gestione dei pazienti affetti da *shock* cardiaco. Anche in questa condizione patologica ad alto rischio di vita, l'utilizzo dei biomarkers ha dimostrato di essere di grande ausilio per la gestione ottimale del trattamento farmacologico. I biomarkers



Alexandre Mebazaa
(Parigi, Francia)



quindi, fino ad ora utilizzati per la diagnosi dello scompenso, sono un valido supporto anche per l'ottimizzazione del trattamento.



Quali sono i principali biomarkers utilizzati negli studi per gestire la terapia dei pazienti? E' possibile monitorare l'effetto del trattamento farmacologico con i biomarkers? Quali sono le indicazioni per l'utilizzo dei biomarkers nella gestione dei pazienti con *shock* cardiaco?



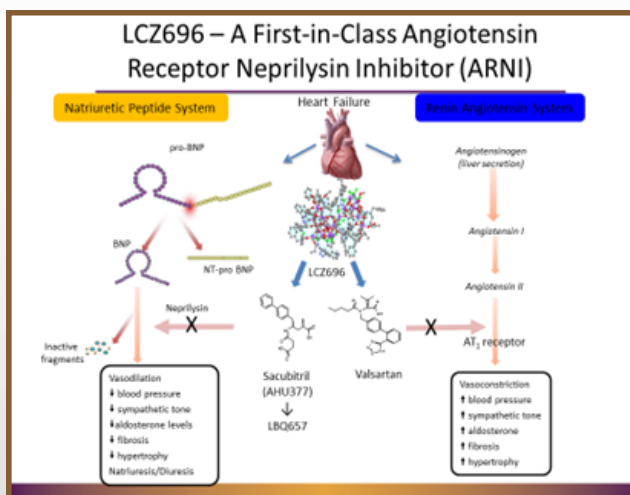
HIGHLIGHTS

Nuovi presidi terapeutici per il trattamento dello scompenso cardiaco: indicazioni tratte dai dati clinici

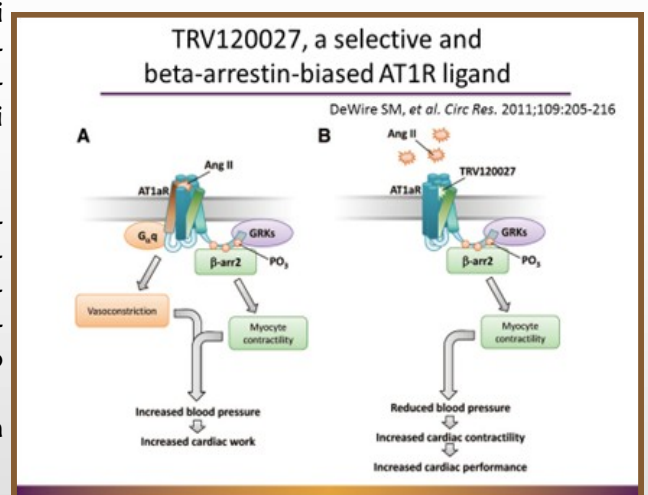
Il Prof. Teerlink di San Francisco, mediante l'analisi dei principali trials clinici condotti in pazienti affetti da scompenso cardiaco, ha presentato i nuovi presidi terapeutici, alcuni dei quali in fasi precoci di sviluppo. Alcuni di questi farmaci derivano da classi farmacologiche note anche se presentano caratteristiche altamente innovative. È il caso delle associazioni precostituite fra ACE inibitori e inibitori dei peptidi natriuretici che hanno fino ad ora presentato dati veramente interessanti. Lo spironolattone è un'altra molecola ben nota che è stata recentemente studiata nel trattamento dello scompenso cardiaco. I dati dello studio TOPCAT dimostrano una certa efficacia del farmaco nel ridurre gli eventi in confronto con placebo in particolare nelle popolazioni arruolate nel continente americano ma non in quelle arruolate in Russia e in Georgia. Più in generale lo spironolattone ha sollevato tutta una serie di dubbi sul suo profilo di *safety*. Un altro farmaco della stessa classe, il finerenone, sembra essere più selettivo e quindi con un profilo di tollerabilità migliore pur mantenendo un buon profilo di efficacia. Il TRV027, un nuovo inibitore selettivo del recettore AT₁R, è privo di effetti vasocostrittori ed è dotato di azione stimolatrice sulla contrattilità cardiomiocitica. Attualmente viene studiato in fase 1 e 2 e, da dati preliminari, sembra possedere promettenti caratteristiche. In pipeline sono presenti molecole con effetto vasodilatatore: è il caso di Ulatiride, un peptide natriuretico sintetizzato nel rene, resistente alle endopeptidasi e dotato di un potente effetto vasodilatatore; del Viriciguat, uno stimolatore solubile della guanilato ciclasi che dai dati prodotti dagli studi clinici sembra ridurre gli eventi mortali cardiovascolari in confronto con placebo; della Serelaxina, un farmaco decisamente interessante. È una proteina simile all'insulina, il cosiddetto ormone della gravidanza, che dagli studi in atto ha dimostrato di migliorare la sopravvivenza in maniera significativa in confronto con placebo. Un'altra categoria di vasodilatatori è rappresentata dai donatori del Nitroxile, molecole dotate di potente effetto vasodilatatore e di stimolazione del miocita in risposta alle correnti di calcio. Un altro farmaco veramente interessante è l' Omecamtiv Mecarbil un nuovo attivatore selettivo delle miosina cardia-



John Teerlink
(San Francisco, USA)



ca che, negli studi in corso, ha mostrato effetti veramente interessanti in particolare sul miglioramento della contrattilità nello scompenso cardiaco in fase acuta.



Quali sono le principali caratteristiche delle associazioni precostituite di ACE inibitori con inibitori dei peptidi natriuretici? Perché nello studio TOPCAT esistono delle differenze così accentuate per quanto riguarda l'effetto del farmaco nelle differenti popolazioni? Quali sono le caratteristiche principali della Serelaxina?



HIGHLIGHTS

Queste sono solo alcune delle tematiche trattate durante i lavori congressuali. Per un maggior approfondimento si rimanda al sito della **Fondazione Internazionale Menarini** dove sono presenti le relazioni congressuali in versione integrale.

Per seguire le presentazioni di questo convegno clicca su questo link: www.fondazione-menarini.it/... e, dopo aver effettuato il login entra nel materiale multimediale.



Fondazione Internazionale Menarini

Centro Direzionale Milanofiori 20089 Rozzano (MI) - Edificio L - Strada 6
Tel. +39 02 55308110 Fax +39 02 55305739 Email: milan@fondazione-menarini.it
www.fondazione-menarini.it - www.facebook.com/fondazionemenarini