

# UPDATE IN CARDIOLOGY

## 2015



## HIGHLIGHTS



Fondazione  
Internazionale  
Menarini

**16-18 aprile 2015**  
**Bucharest (Romania)**

**International Symposium  
UPDATE IN CARDIOLOGY 2015**  
Bucharest (Romania) - 16th - 18th, 2015

Organized by  
University of Medicine and Pharmacy Carol Davila,  
Bucharest, Romania  
Romanian Society of Cardiology

Promoted by  
FONDAZIONE  
INTERNAZIONALE  
MENARINI



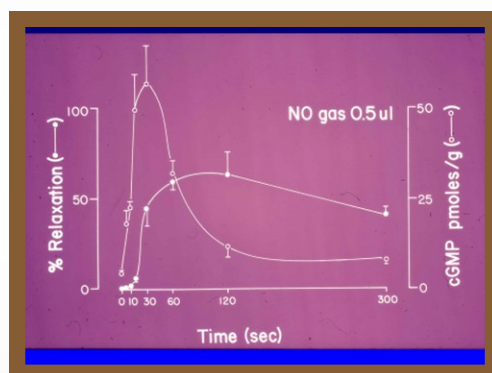
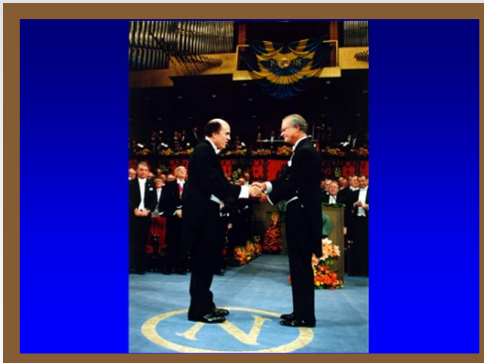
# HIGHLIGHTS



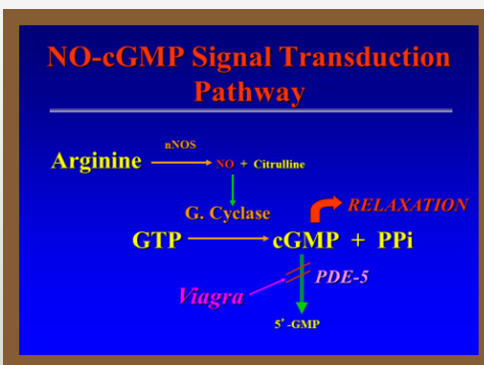
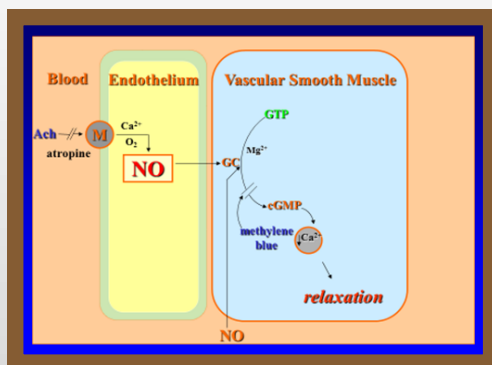
**L.J. Ignarro**  
USA

## In Cammino verso Stoccolma: a Nobel mission

Il Prof. Louis Ignarro Nobel Prize 1998 per la scoperta del Monossido di Azoto ha raccontato i momenti salienti legati alla sua scoperta come principale mediatore a livello endoteliale del rilassamento muscolare. La farmacologia del Monossido d'Azoto era già conosciuta da tempo, si pensi solamente all'effetto vasodilatatore della Nitroglicerina scoperta fino dal 1870, ma quello che non si conosceva era l'intimo meccanismo fisiologico alla base di quell'effetto. Poteva essere il Monossido d'Azoto, che si crea dal metabolismo della Nitroglicerina, il suo mediatore? La risposta è: Sì; e qui vedete l'esperimento che lo ha dimostrato. Partendo da questa dimostrazione è stata descritta l'azione farmacologica del Monossido d'Azoto caratterizzata principalmente dal suo effetto rilassante sulla muscolatura vascolare che determina la riduzione della pressione arteriosa nei pazienti ipertesi, migliora il flusso sanguigno e riduce l'aggregazione piastrinica. Ma qual è il suo meccanismo d'azione? In altre parole qual è la rilevanza fisiologica del sistema NO/GMP ciclico? Questa è stata la scoperta del Prof. Ignarro che studiando assiduamente la cascata enzimatica dell' Acetilcolinesterasi a livello della cellula endoteliale, è riuscito a dimostrare che il cosiddetto EDRF ovvero Fattore di rilascio Endoteliale, altro non era che il Monossido d'Azoto. Scoperta fondamentale, che fin dal 1992 ottiene un'alta visibilità a livello mondiale, sia sulle principali riviste scientifiche che sui più importanti quotidiani, un esempio su tutti la prima pagina del New York Times. Ma che per arrivare al riconoscimento del Nobel, con ogni probabilità ha avuto un aiuto importante da un' applicazione clinica di



elevato impatto socio sanitario: il Monossido d'Azoto come neurotrasmettitore che media la funzione erettile, in altre parole il Viagra. Nel marzo del 1998 inizia la commercializzazione del viagra e nell'ottobre dello stesso anno viene annunciata la vincita del Nobel. Qui finisce la storia? No assolutamente semmai questo è l'inizio di una nuova storia, in quanto la scoperta del meccanismo fisiologico del Monossido d'Azoto ha rivoluzionato la Medicina moderna, aprendo la strada a tutta una serie di applicazioni e di nuovi farmaci fondamentali per la cura di svariate patologie, non solo dell'area cardiovascolare.



**Quali le nuove applicazioni? - - - Quali i farmaci? - - - Cosa è cambiato con la scoperta del Monossido d'Azoto nella Medicina di oggi?**



# HIGHLIGHTS

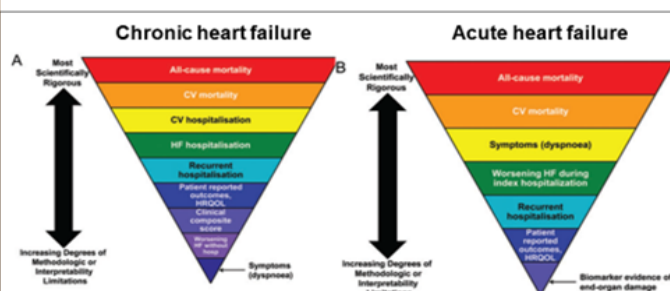


M. Metra  
Italy

## Prolungare la vita dei pazienti affetti da Scompenso cardiaco: è un obiettivo raggiungibile?

Lo Scompenso Cardiaco (SC) è una patologia caratterizzata tutt'ora da un'alta mortalità. Il Prof. Metra di Brescia ha presentato interessanti dati sull'outcome dei pazienti affetti da SC. Prima di tutto non tutti i pazienti affetti da SC sono gravati dalla stessa mortalità. Molto dipende infatti dalla presenza di una frazione di eiezione ridotta ovvero ben conservata; e l'outcome cambia ancora in caso di scompenso acuto. I pazienti con frazione di eiezione ridotta sembrano beneficiare maggiormente dei protocolli terapeutici in uso rispetto ai pazienti con frazione di eiezione conservata. L'introduzione degli ACE inibitori associati ai Beta-Bloccanti ha migliorato significativamente la prognosi in termini di riduzione della mortalità nei pazienti con ridotta frazione di eiezione conservata. Anche i nuovi farmaci in studio stanno dimostrando effetti positivi in questa categoria di pazienti. Invece, nel caso in cui la frazione di eiezione sia conservata al momento non sono disponibili dati che dimostrino un miglioramento della prognosi in termini di mortalità con nessun trattamento farmacologico. L'ipotesi prevalente è che i processi infiammatori, comunque presenti in questi pazienti, siano fra i principali responsabili di questo fenomeno. Per quanto riguarda lo scompenso acuto, uno dei principali problemi è il danno d'organo ad esso correlato, a cui si accompagnano gli effetti delle patologie concomitanti.

### Clinical outcome endpoints in heart failure trials: a European Society of Cardiology Heart Failure Association consensus document



Zannad, Garcia, Anker et al. Eur J Heart Fail (2013) 15, 1082-1094

### Initial pharmacological therapy

Diuretics to relieve symptoms/signs of congestion

ACE inhibitor (or ARB if not tolerated)

Add a beta-blocker

Still NYHA class II-IV?

Yes

Add a MR antagonist

Still NYHA class II-IV?

Yes

www.escardio.org/guidelines

European Heart Journal (2012) 33, 1787-1847  
European Journal of Heart Failure (2012) 14, 803-869



comunque presenti in questi pazienti, siano fra i principali responsabili di questo fenomeno. Per quanto riguarda lo scompenso acuto, uno dei principali problemi è il danno d'organo ad esso correlato, a cui si accompagnano gli effetti delle patologie concomitanti.

Quali sono i nuovi farmaci più efficaci? - - Quali sono i fattori che impediscono il miglioramento della prognosi nei pazienti con frazione di eiezione conservata?



Fondazione  
Internazionale  
Menarini

Per rispondere a queste domande e per ulteriori approfondimenti, clicca su questo link: [www.fondazione-menarini.it/...](http://www.fondazione-menarini.it/...) e, dopo aver effettuato il login entra nel materiale multimediale.

# HIGHLIGHTS



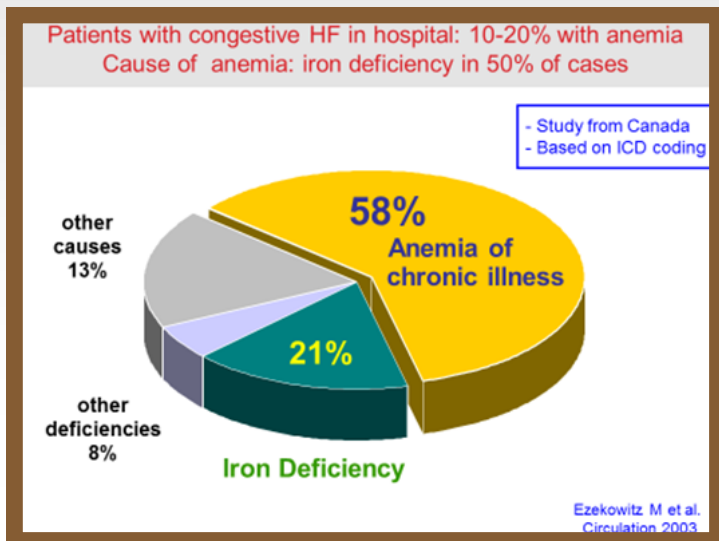
S.D. Anker  
Germany

## Quanto pesa il deficit di Ferro sull'evoluzione e la prognosi dei pazienti con Scompenso Cardiaco?

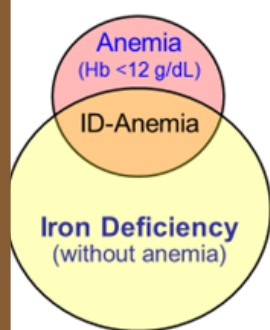
Il Prof. Anker di Gottingen ha presentato interessantissimi dati sull'impatto del deficit di ferro nei pazienti affetti da Scompenso Cardiaco. Questi pazienti possono presentare varie malattie concomitanti, tra cui anche differenti forme di anemia. Perché i pazienti affetti da scompenso cardiaco presentano un'incidenza di deficit di ferro superiore al 20%? Il problema è in parte dovuto alla dieta, il ferro infatti è particolarmente presente nella frutta e nelle verdure, cibi sempre meno presenti nella dieta standard delle persone. Inoltre un altro problema è legato allo stato infiammatorio tipico

dei pazienti affetti da Scompenso Cardiaco. L'infiammazione infatti riduce in maniera significativa l'uptake del ferro. E' più pericolosa la presenza di anemia o di deficit di ferro nei pazienti affetti da Scompenso Cardiaco? In altre parole quale delle due condizioni patologiche influenza in maniera peggiore la prognosi? Il deficit di ferro espone i pazienti con Scompenso Cardiaco ad una prognosi significativamente peggiore rispetto alla presenza concomitante di anemia. Diventa allora fondamentale impostare un'efficace terapia sostitutiva. La somministrazione di ferro tuttavia non sempre riesce a correggere l'anemia, o meglio a riportare l'Hb a livelli normali, ma anche in questi casi mi-

gliora l'outcome dello Scompenso Cardiaco.



### Absolute & functional iron deficiency – definitions



- 1. Absolute iron deficiency (Reduction in iron stores)**
  - Causes: chronic blood loss (aspirin), malnutrition, malabsorption
  - Diagnosis: low serum ferritin level <30 µg/L
- 2. Functional iron deficiency (Disturbed iron metabolism in bone marrow; iron stores ≠/.)**
  - Causes: chronic inflammation & kidney dysfunction
  - Diagnosis: serum ferritin 30–99 µg/L or serum ferritin 100–299 µg/L and TSAT <20%

gliora l'outcome dello Scompenso Cardiaco.

Qual è il tessuto target delle molecole di ferro? - - - Qual è l'impatto della terapia marziale sull'ospedalizzazione?





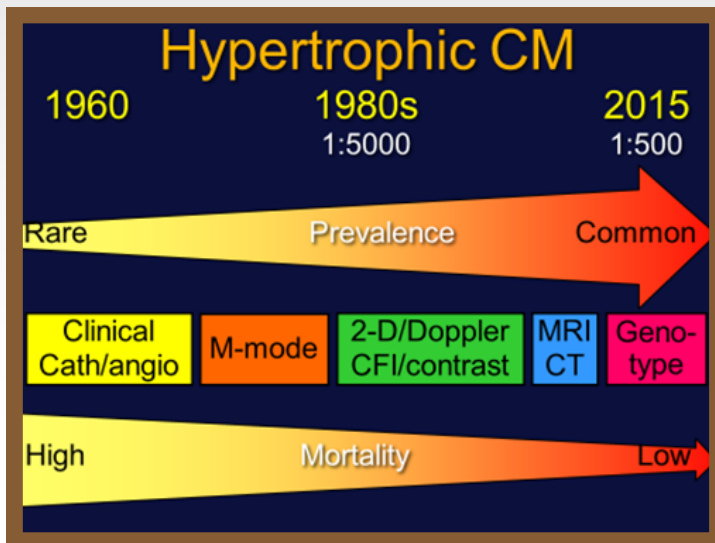
# HIGHLIGHTS



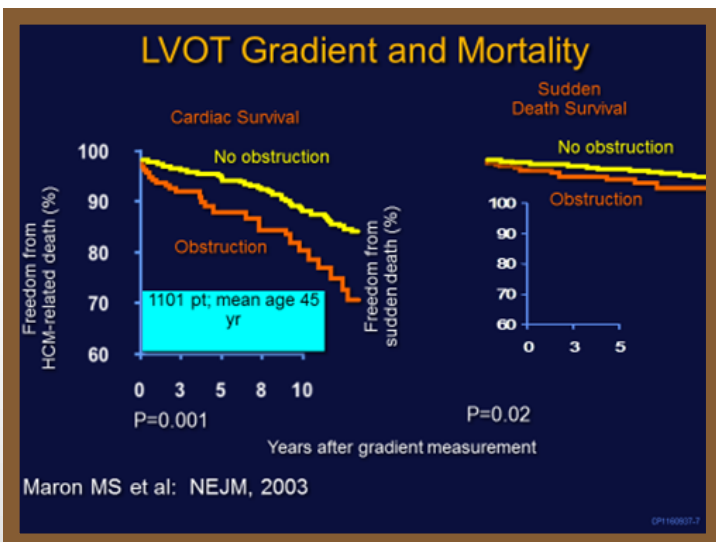
B. Khandheria  
USA

## La cardiomiopatia ipertrofica: cosa è cambiato dal 1960 ad oggi?

Il Prof. Khandheria del Wisconsin ha presentato interessantissimi dati sulla cardiomiopatia ipertrofica. Patologia caratterizzata da un elevato grado di eterogeneità. Oggi la diagnosi viene fatta su base genetica, in passato era unicamente basata sulla clinica. Questo ha permesso non solo di fare diagnosi in un numero significativamente superiore di pazienti, ma anche ha modificato la prognosi, passando da un'elevata mortalità, ad una mortalità veramente bassa. Le alterazioni genetiche che sono alla base di questa patologia, determinano delle importanti alterazioni a livello dei sarcomeri dei miociti che ne provocano l'ipertrofia. Non tutte le



forme di cardiomiopatia sono uguali in termini di outcome: i pazienti che presentano un quadro compatibile per ostruzione del ventricolo sinistro hanno una prognosi significativamente peggiore rispetto ai pazienti senza ostruzione. Anche il trattamento è strettamente legato ai differenti fenotipi in cui questa patologia si presenta; esso si differenzia in farmacologico e chirurgico dove in particolari e ben specifici casi quest'ultimo è risolutivo e presenta un prognosi decisamente favorevole. Infine un'associazione decisamente sfavorevole dal punto di vista prognostico è quella con con l'Apnea Ostruttiva del Sonno.



Qual è la strategia terapeutica più efficace? - - - Quali sono le strategie di prevenzione più efficaci in presenza di Cardiomiopatia ipertrofica?



# HIGHLIGHTS



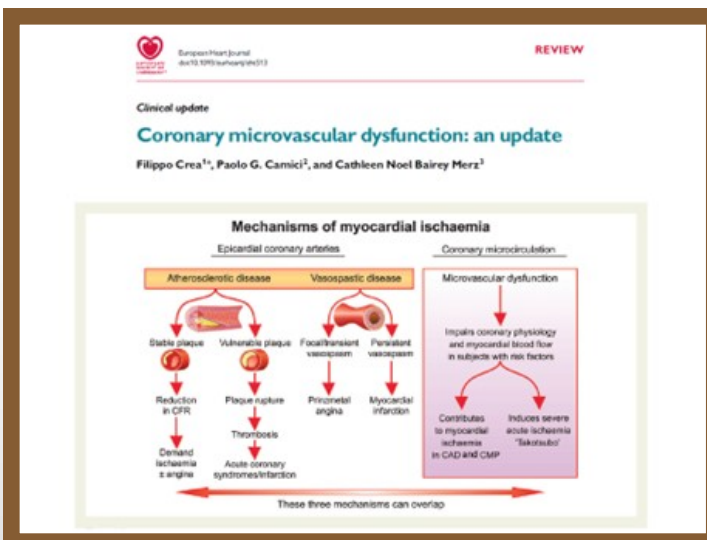
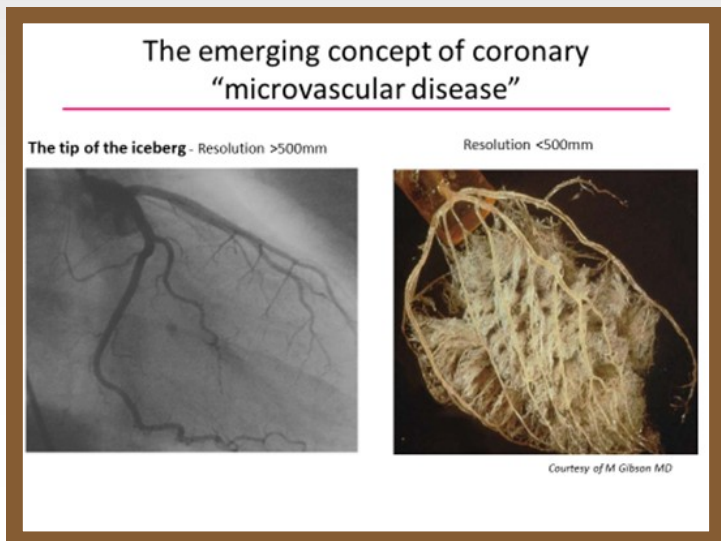
**P.G. Camici**  
Italy

## L'ischemia miocardica e la disfunzione del microcircolo cardiaco: due fenomeni in stretta correlazione

L'albero vascolare coronarico è classicamente rappresentato da una serie di vasi relativamente di grandi dimensioni così come appaiono all'angiografia. Tuttavia questa visione è lontana anni luce dalla realtà. L'albero coronarico infatti è caratterizzato anche da tutta una serie di vasi di piccole dimensioni che partendo dalle arterie

coronariche di dimensioni maggiori, ricoprono il tessuto cardiaco come un'intricata foresta, non visibile all'angiografia: il cosiddetto "microcircolo coronarico". Il Prof. Camici di Milano, partendo da questa considerazione, ha affrontato il tema della disfunzione del microcircolo coronarico, visto da

differenti angolazioni, sia quello fisiologico o parafisiologico, che quello clinico. Ma qual è il meccanismo che a livello vascolare determina la disfunzione del microcircolo? Non esiste un solo meccanismo, bensì un insieme di meccanismi principalmente caratterizzati da modifiche strutturali vascolari, quali l'ispessimento della media e dell'intima con restringimento del lume vascolare e modifiche funzionali, responsabili della manifestazione di ischemia di diversa gravità. In generale le lesioni funzionali del microcircolo sono secondarie a disfunzione endoteliale. Esiste anche un terzo meccanismo detto "extra vascolare" e determinato dallo schiacciamento dei vasi di piccolo calibro del microcircolo, localizzati nello spessore della parete cardiaca, in quelle situazioni in cui la pressione diastolica permane eccessivamente alta determinandone appunto lo schiacciamento.



apunto lo schiacciamento.

**Quali sono le principali condizioni cliniche in cui può essere presente la disfunzione del microcircolo? - - Come si può fare diagnosi di disfunzione del microcircolo?**



# HIGHLIGHTS



**J.C. Kaski**  
UK

## Come gestire l'Angina Cronica Stabile: il ruolo dei nuovi farmaci

L'Angina cronica stabile colpisce particolarmente le persone di età superiore ai 65 anni è una patologia comune e disabilitante la cui gestione vede ancora oggi ampi margini di miglioramento, come sostenuto dal Prof. Kaski di Londra. Non tutti i pazienti affetti da angina cronica stabile, riescono a beneficiare degli effetti positivi della terapia, questo perché o sono troppo anziani e quindi non eleggibili per la rivascolarizzazione, ovvero per la presenza di eventi avversi legati al trattamento farmacologico, od anche per la permanenza di un anomalo tono vasomotore. In altri casi è presente una forma di angina legata alla disfunzione del microcircolo, responsabile della mancata remissione della sintomatologia dolorosa anche dopo CABG o PCI. Diventa quindi fondamentale impostare una terapia che sia in grado di colpire in maniera efficiente il meccanismo patogenetico sotteso. La patogenesi dell'angina cronica stabile è complessa e soprattutto differisce da paziente a paziente. Per questo motivo sono in commercio od anche in studio nuovi farmaci specifici per il trattamento di questa patologia, che presentano differenti meccanismi d'azione. Tra questi ricordiamo la

### STABLE ANGINA: Common and Disabling

In America, mean prevalence= 3.2%; increasing with age (2.9% to 11.9%) - Age-adjusted prevalence is higher among women - Annual rate of new episodes of angina per 1,000: between 14.1 and 39.3, depending on age, gender and ethnicity. A report from AHA. *Circulation* 2013

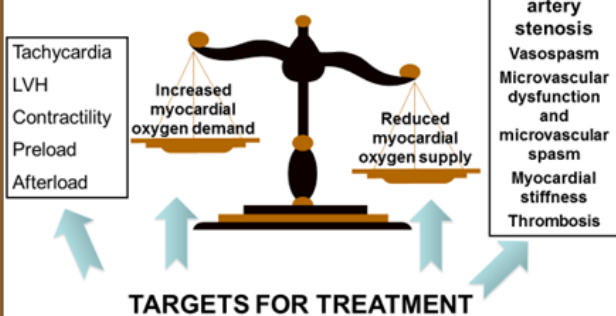
Hemingway H *et al.* *Circulation* 2008. Prevalence of angina in women and men across 31 countries ~ 6%

AGE (YEARS)	PREVALENCE IN MEN (%)	PREVALENCE IN WOMEN (%)
45-64	2-5	0.1-1
65-74	10-20	10-15

Stable angina pectoris. Recommendations from the ESC Task Force. *Eur Heart J.* 2006; 27:1341-81. Maddox T *et al.* *Arch Intern Med.* 2008; 168:1310-1316. Economic burden of cardiovascular diseases in the enlarged European Union. *Eur Heart J.* 2006; 27:1610-19. Euroheart survey of stable angina. Daly CA *et al.* *BMJ* 2006

### Pathogenesis of Myocardial Ischaemia

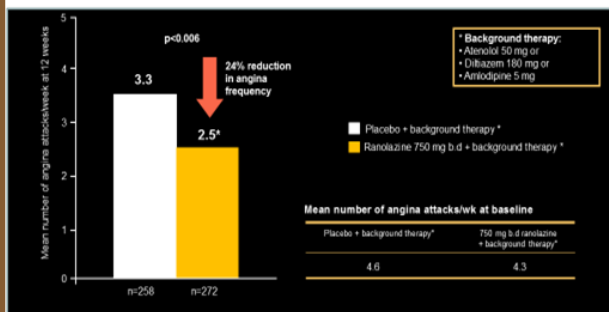
Mechanisms may differ in different patients



meccanismi d'azione. Tra questi ricordiamo la

Ranolazina, un inibitore della corrente tardiva del sodio, particolarmente indicata in quei pazienti affetti da angina stabile che non sono sufficientemente controllati o che sono intolleranti alla terapie antianginose di prima linea. Oltre a Ranolazina il Prof. Kaski ha presentato dati di studi condotti anche su altre molecole, quali Nicorandil e Trimetazidina.

### CARISA: Ranolazine significantly reduced angina attacks



Chaitman BR *et al.* *JAMA* 2004;291:309-316.

**Quali le principali vie patogenetiche dell'angina da disfunzione del microcircolo? - - -  
 Quali gli effetti dei nuovi farmaci antianginosi? - - - Ci sono ulteriori molecole in studio?**





# HIGHLIGHTS

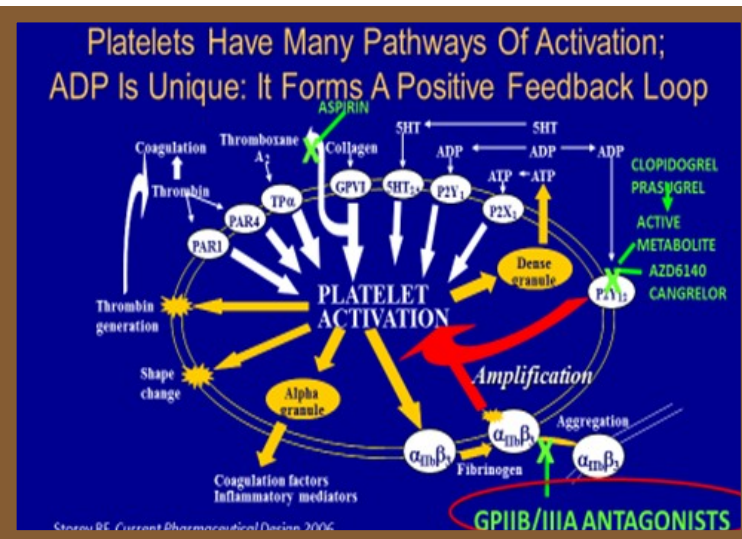
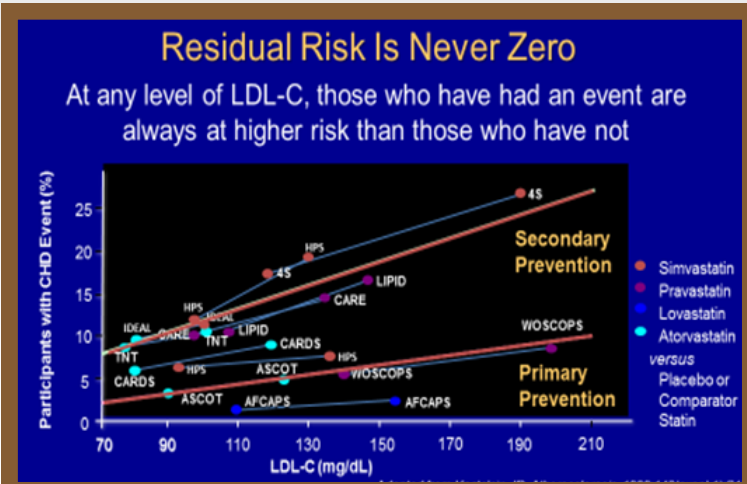


**A. De Franco**  
USA

## La terapia antiaggregante in pazienti affetti da malattia coronarica: stato dell'arte

Il Prof. De Franco del Wisconsin ha affrontato questo importante quanto delicato tema, introducendolo con questa domanda: " quanti di voi consiglierebbero ad un vostro paziente, o ad un familiare, o a voi stessi una terapia antiaggregante od anche l'aspirina dopo un intervento di stenting?" I dati

degli ultimi studi su questo tema sono a dir poco contrastanti. Quando interrompere la terapia antiaggregante dopo un intervento di stent? Od anche quando raccomandare la terapia a base di aspirina in prevenzione primaria? Va tenuto presente che nell'anno successivo all'interruzione di una terapia antiaggregante il rischio di svi-



luppere un evento miocardico aumenta del 15% rispetto ai pazienti affetti da malattia coronarica. Un altro aspetto fondamentale è legato al fatto che la terapia antiaggregante non è tutta uguale, esistono infatti più farmaci che interagiscono con svariati recettori, differenti fra loro. Ma quale deve essere la durata di questa terapia? Meno di un anno o più di un anno? Come considerare il rischio di sanguinamento nella terapia anticoagulante a lungo termine? In caso di triplice terapia, l'aspirina continua a rivestire un ruolo di primaria importanza? E infine qual è il comportamento del paziente di fronte a questi farmaci? In altre parole i pazienti sono complianti alla terapia?

**Quali sono i risultati dei principali studi nei pazienti in terapia antiaggregante? - - - L'efficacia di questa terapia nei pazienti con stent e in quelli senza stent è sovrapponibile? - - - Quali i costi che il paziente deve sopportare in caso di utilizzo dei nuovi anticoagulanti orali?**





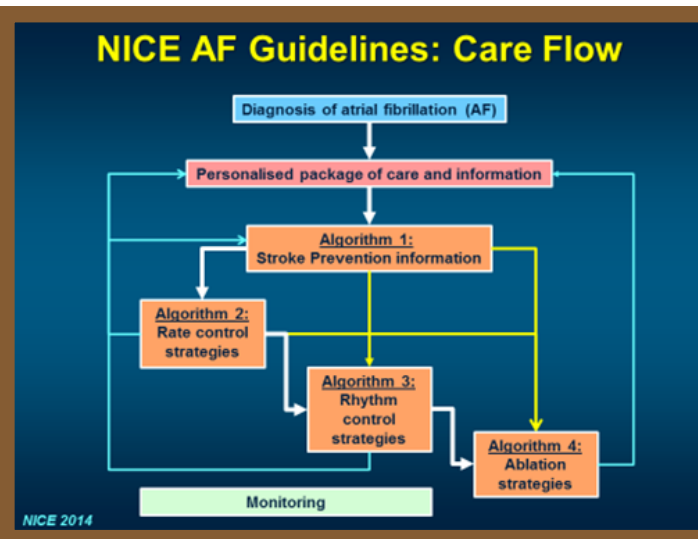
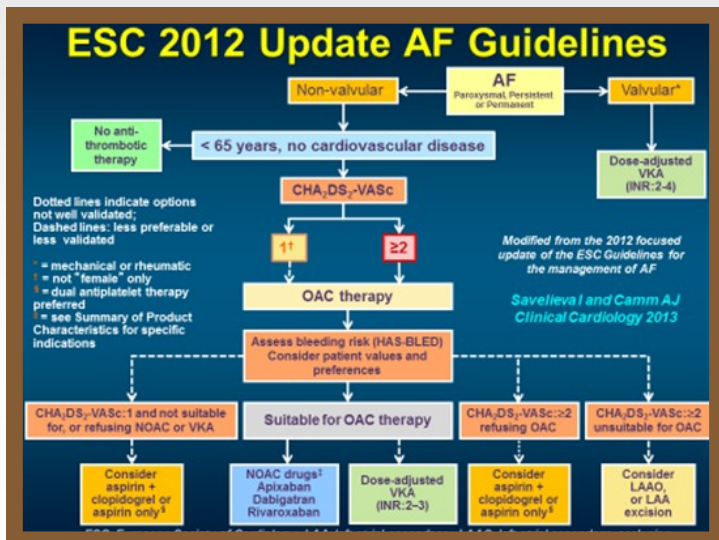
# HIGHLIGHTS



**J. Camm**  
UK

## La terapia antiaggregante in pazienti affetti da malattia coronarica: stato dell'arte

Il Prof. Camm di Londra, ha affrontato questo tema, partendo dal fatto che negli ultimi 24 mesi sono state pubblicate almeno 10 linee guida internazionali tutte sulla fibrillazione atriale. D'altra parte questo tema è di primaria importanza se si pensa al fatto che la fibrillazione atriale è responsabile per l'1% della mortalità globale. Un primo aspetto da tenere presente è che le linee guida risentono anche del contesto politico e culturale in cui vengono prodotte, ad esempio negli Stati Uniti sono strettamente legate a quanto l'ente regolatore,



l'FDA, decide. In Europa, essendoci ancora delle differenze fra gli Stati Membri, è più difficile creare linee guida unitarie che rispecchino lo stato dell'arte presente in tutti i paesi. Infine sempre in Europa, a differenza degli Stati Uniti, le linee guida vengono maggiormente percepite come di supporto alla decisionalità del medico, che non come regole da seguire. Le linee guida del National Institute of Health sono le uniche che si basano su una valutazione di tipo costo/beneficio più che rischio/beneficio. Queste suddividono la gestione della fibrillazione atriale in tre algoritmi dedicati al: controllo della frequenza, controllo del ritmo e alle strategie di ablazione. Questi tre algoritmi sono al centro della discussione medica, in quanto i risultati dei trial condotti sulle specifiche tematiche non sempre sono concordanti fra loro.

**Quali farmaci e quali stili di vita raccomandare? - - - Quando indicare l'ablazione come terapia elettiva? - - - Sono questi alcuni delle problematiche messe a fuoco dal Prof. Camm nella sua relazione.**



# HIGHLIGHTS

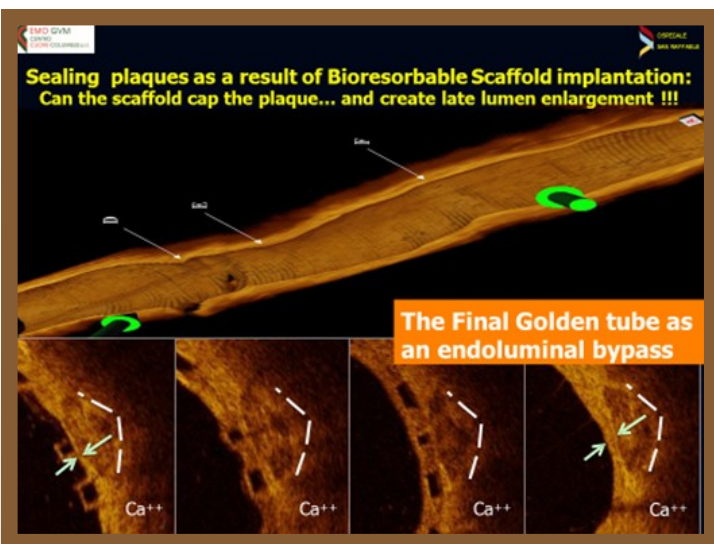
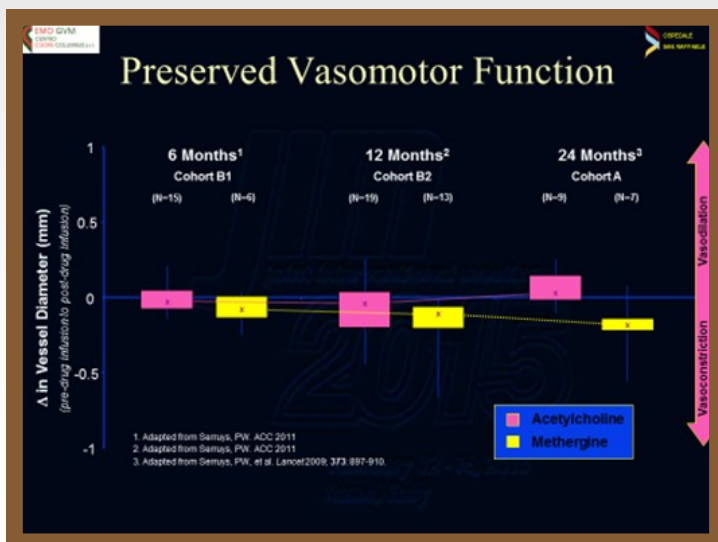


A. Colombo  
Italy

## Lo stent riassorbibile: una concreta alternativa all'approccio tradizionale?

Il Prof. Colombo ha parlato degli stent riassorbibili, una nuova opzione terapeutica con potenzialità ancora non totalmente espresse. L'utilizzo di questa nuova tipologia di device, offre alcuni indiscussi vantaggi, quali: facilitare il trattamento della restenosi, mantenere aperta l'opzione del by-pass

nei casi necessari, l'assenza di reazioni infiammatorie legate al riassorbimento dello stent, la possibilità di utilizzare questa via per la somministrazione "in situ" di farmaci non somministrabili per via sistemica, infine maggiori opzioni nella chirurgia pe-



diatrice. Altri importanti aspetti sono legati al mantenimento della funzione vasomotoria e alla capacità di promuovere nei mesi successivi all'impianto ed al riassorbimento una forma di remodelling vascolare che di fatto ne determina l'allargamento del lume. Il Prof. Colombo ha presentato dati personali dove si dimostra come questa tecnica può essere applicata anche in quei casi fino ad ora considerati di stretta elezione chirurgica od anche con scarse possibilità di successo.

Esistono dati sull'incidenza di eventi maggiori nei pazienti trattati con questi nuovi stent? - - - Quali sono gli effetti a livello vascolare secondari all'applicazione di questi nuovi device?





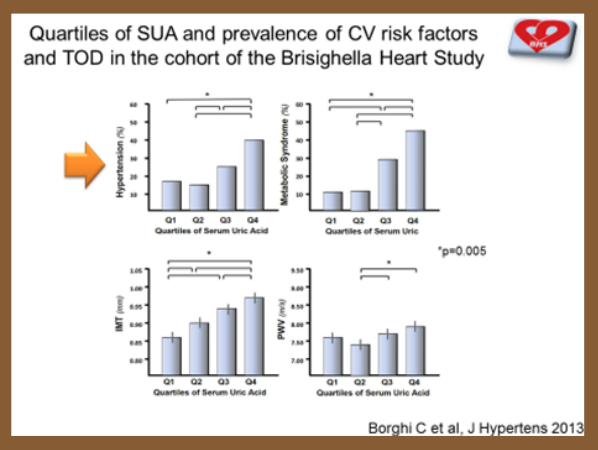
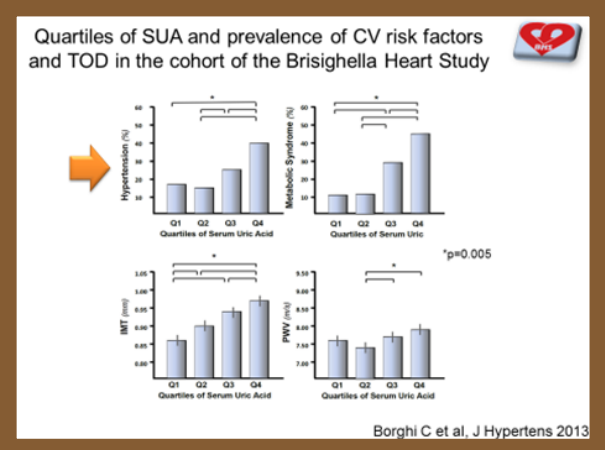
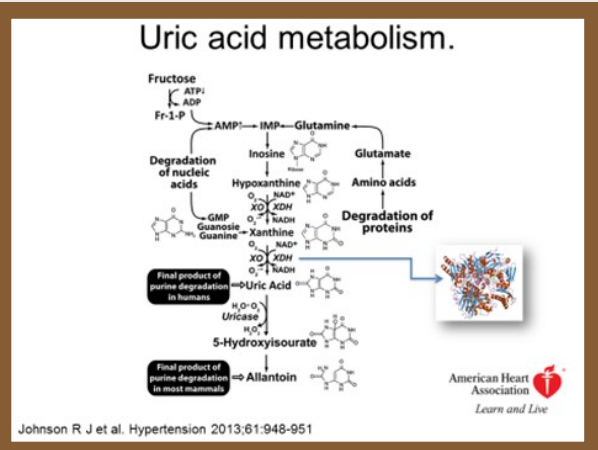
# HIGHLIGHTS

## Acido Urico e Iperensione: una nuova via di prevenzione?



**C. Borghi**  
Italy

Il Prof. Borghi di Bologna ha affrontato questa problematica decisamente innovativa, anche se la correlazione fra acido urico e ipertensione è nota fin dal 1975 quando il Prof. Bulpitt osservò che nel 40-60% di pazienti ipertesi era presente uno stato di iperuricemia e che il 50% dei pazienti affetti da gotta era anche iperteso. La prevalenza di iperuricemia nella popolazione è enormemente superiore rispetto a quella di gotta e questo dato è ancora più importante in quanto si tratta di soggetti iperuricemici asintomatici, suggerendo che il legame fra iperuricemia e gotta, pur essendo importante, di fatto è sopravanzato da un altro legame quello fra iperuricemia, ipertensione e malattia cardiovascolare. E questo legame incomincia ad essere ben evidente, il Prof. Borghi ha presentato tutta una serie di dati di recente pubblicazione dove all'aumento dei fattori di rischio cardiovascolare, quali ipertensione, BMI, Colesterolo totale, filtrazione glomerulare, corrisponde un altrettanto significativo aumento dei livelli sierici di acido urico. La riduzione dei livelli ematici di acido urico, può contribuire alla riduzione degli eventi cardiovascolari nei pazienti ipertesi. Inoltre i soggetti affetti da iperuricemia, sono destinati a diventare precocemente ipertesi rispetto ai non iperuricemici. Tra i fattori predittori per sviluppare ipertensione in età adulta, la presenza di iperuricemia negli adolescenti è uno dei più importanti. Altrettanto importante è la corretta alimentazione, limitando l'introduzione di bevande ricche di fruttosio. Ma quali sono gli effetti del trattamento farmacologico degli stati iperuricemici? I dati prodotti sono particolarmente interessanti, la somministrazione degli inibitori della xantino-ossidasi, di cui il Febuxostat è un valido rappresentante, migliora il controllo della pressione arteriosa e previene il danno vascolare.



**Qual'è l'intimo legame a livello metabolico fra acido urico malattia cardiovascolare? - - - Qual è il ruolo della xantino-ossidasi? - - - Quali sono gli studi in corso condotti con gli inibitori della xantino-ossidasi, e cosa vogliono dimostrare?**



**UPDATE IN CARDIOLOGY 2015**  
**Bucharest (Romania) - 16-18 aprile 2015**

# 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. Vai a questo link : [www.fondazione-menarini.it/...](http://www.fondazione-menarini.it/...) e, dopo aver effettuato il login entra nel materiale multimediale.



**Fondazione Internazionale Menarini**  
Edificio L - Strada 6 Centro Direzionale Milanofiori 20089 Rozzano (MI)  
Tel. +39 02 55308110 Fax +39 02 55305739 Email: [milan@fondazione-menarini.it](mailto:milan@fondazione-menarini.it)  
[www.fondazione-menarini.it](http://www.fondazione-menarini.it) - [www.facebook.com/fondazionemenarini](https://www.facebook.com/fondazionemenarini)