

LA NUOVA INFORMAZIONE CARDIOLOGICA

Periodico di informazione cardiologica – Anno 33° – Febbraio 2013



SOMMARIO

Imaging in cardiologia

2



Ma cos'è la destra, cos'è la sinistra...? Anomalie coronariche e cardiopatia ischemica *(Lucia Barbieri)*

Editoriale

6



La frazione di eiezione: un parametro sufficiente per identificare i pazienti a rischio di morte improvvisa? *(Eraldo Occhetta)*

Leading article

10



Denervazione simpatica delle arterie renali con catetere a radiofrequenza (RF) in pazienti con ipertensione arteriosa sistemica maligna resistente *(Rachele Rapetti, Gian Piero Carnevale Schianca)*

Focus on...

16



Aritmie ventricolari, morte improvvisa e impianto di defibrillatore *(Lucia Barbieri, Anna Degiovanni, Virginia Di Ruocco, Emanuela Facchini)*

Medicina e morale

19



Recupero della legge naturale nella relazione medico paziente - III parte *(prof. Paolo Rossi)*

Foglio elettronico 3ª generazione – n°50

Editor: prof. Paolo Rossi

Direttore Responsabile: dott. Eraldo Occhetta (eraldo.occhetta@maggioreosp.novara.it)

Direttore Scientifico: dott. Gabriele Dell'Era (gdellera@gmail.com)

Comitato di redazione: dott.sa Lucia Barbieri, dott.sa Anna Degiovanni, dott.sa Virginia Di Ruocco, dott.sa Emanuela Facchini

Progetto grafico e realizzazione: Studio27 Progetto Editoriale, Novara – www.studio27snc.it

IMAGING in cardiologia



Ma cos'è la destra, cos'è la sinistra...? Anomalie coronariche e cardiopatia ischemica

Lucia Barbieri

Clinica Cardiologica Azienda Ospedaliero-Universitaria Maggiore della Carità - Novara
lb.luciabarbieri@gmail.com

Il caso in questione è quello di un paziente di 67 anni, iperteso, dislipidemico, senza precedenti cardiologici di rilievo. Nel 2004, in seguito a riscontro occasionale di onde T negative all'elettrocardiogramma, eseguiva una scintigrafia miocardica da stress fisico, massimale, risultata negativa per ischemia inducibile, con buona funzione ventricolare sinistra sia a riposo che durante sforzo (FE 64%). Circa sei anni dopo il paziente riferiva insorgenza di precordialgie da sforzo, non irradiate, della durata di alcuni minuti, a regressione spontanea, per cui non eseguiva accertamenti ulteriori. Dopo due mesi dall'inizio della sintomatologia (a giugno 2010) veniva ricoverato per infarto miocardico acuto senza sopraslivellamento del tratto ST in centro privo di Sala Emodinamica per cui veniva inizialmente sta-

bilizzato dal punto di vista clinico con avvio di terapia specifica (duplice antiaggregazione, beta-bloccante, ACE inibitore, nitrato, statina ed eparina a basso peso molecolare); l'ecocardiogramma in acuto non evidenziava deficit regionali di cinetica e mostrava una buona funzione sistolica globale in assenza di valvulopatie di rilievo. Agli esami ematici si è evidenziato un picco di Troponina I di 23,7ng/mL. In quinta giornata dall'evento il paziente veniva quindi trasferito presso il Nostro Centro per eseguire studio coronarografico. All'elettrocardiogramma (**Figura 1.**) si evidenziava un ritmo sinusale (54/min) con presenza di onde Q in sede inferiore ed inversione dell'onda T omosede ed in sede antero-laterale. L'ecocardiogramma di controllo confermava reperti di normalità.

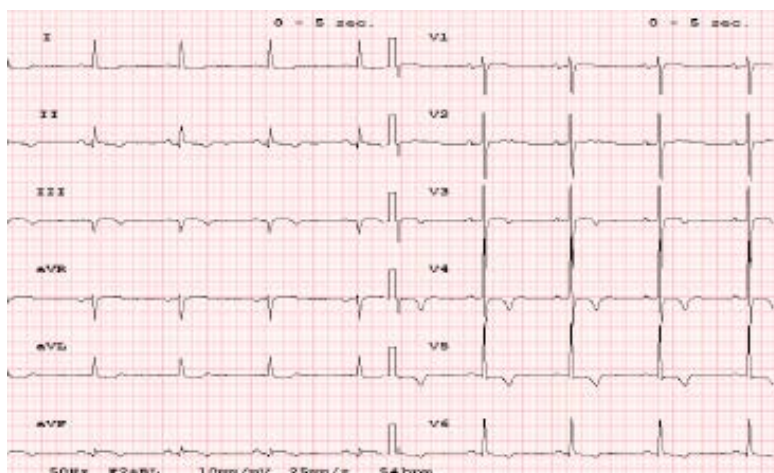


Figura 1. Elettrocardiogramma a 12 derivazioni.

Sono evidenziabili onde Q in inferiore (D3-aVF), negativizzazione onde T in DII, DIII, aVF e da V3 a V6.



Lo studio coronarografico, eseguito via arteria femorale destra con introduttore 6F, ha evidenziato una discendente anteriore diffusamente ateromasi con stenosi critica alla biforcazione

con ramo diagonale ben sviluppato (**Figura 2.**). La discendente anteriore forniva inoltre modesto circolo collaterale per la coronaria destra (**Figura 3.**).



Figura 2. Angiografia della coronaria sinistra in proiezione craniale destra. Diffusa ateromasi coronarica della discendente anteriore con stenosi critica al tratto prossimale coinvolgente la biforcazione con ramo diagonale.

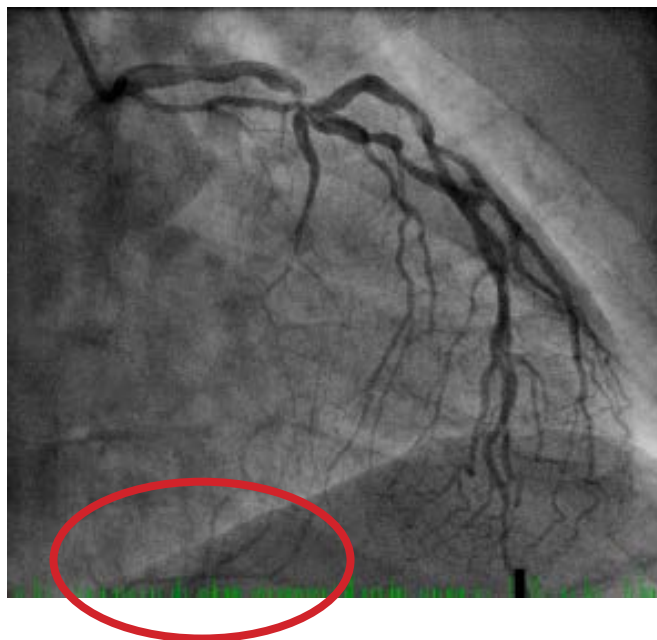


Figura 3. Iniziale circolo collaterale a partenza dai rami settali della discendente anteriore e diretto verosimilmente verso la coronaria destra.

La visualizzazione della coronaria destra mostrava una stenosi subocclusiva della stessa al tratto medio. Si evidenziava inoltre dal tratto prossimale, poco dopo l'ostio, l'emergenza anomala

di ramo circonflesso ben sviluppato (**Figura 4.**). Il ramo circonflesso anomalo presentava anch'esso una lunga stenosi critica al tratto prossimale (**Figura 5.**)



Figura 4. Proiezione obliqua sinistra. Stenosi subocclusiva coronaria destra media; origine anomala della circonflessa (anch'essa malata) dopo l'ostio della coronaria destra.

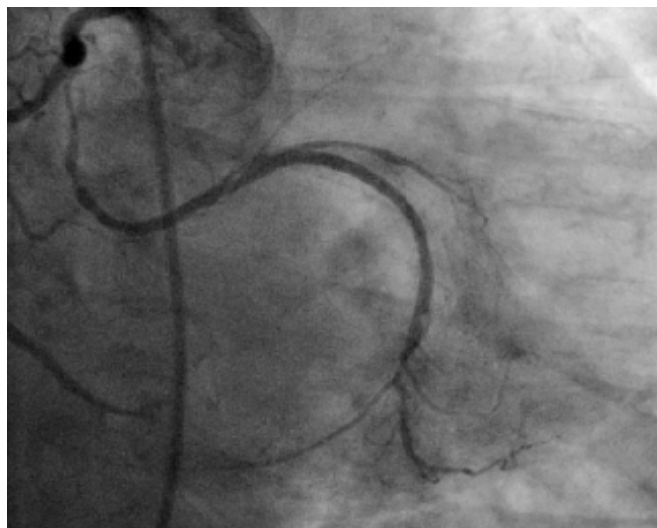


Figura 5. Ramo circonflesso in proiezione caudale. Ben evidente stenosi critica al tratto prossimale ed ampia distribuzione del territorio da essa irrorato.



Il Syntax score calcolato risultava essere 24 per cui, dopo discussione collegiale è stata posta indicazione a rivascolarizzazione chirurgica. Il paziente la settimana seguente è stato quindi sottoposto ad intervento di 3BPAC (arteria mammaria sinistra su discendente anteriore, vena safena su ramo diagonale, vena safena su ramo interventricolare posteriore).

Non è stato by-passato il ramo circonflesso per presenza di rami marginali di piccolo calibro. Decorso post-operatorio esente da complicanze. Successivo ciclo riabilitativo cardio-polmonare.

DISCUSSIONE:

Come diceva in una nota canzone il grande Giorgio Gaber... "Ma cos'è la destra, cos'è la sinistra?". Nel caso del nostro paziente si può dire che ci fosse una "stretta" correlazione tra le due entità che di solito viaggiano ai poli opposti.

L'origine anomala del ramo circonflesso dalla coronaria destra o dal seno di Valsalva destro è la più frequente anomalia coronarica descritta negli studi angiografici e necroscopici, con un'incidenza riportata in letteratura di circa lo 0,67% (1). La sua incidenza aumenta nel caso di coesistenza di malattia valvolare aortica o dominanza sinistra.

In generale le anomalie coronariche coinvolgono l'1,3% circa della popolazione generale e nella maggior parte dei casi non si manifestano clinicamente, ma vengono riscontrate in modo casuale in corso di coronarografia, che risulta essere l'esame gold-standard per il loro riscontro (2, 3).

Le forme più frequentemente descritte sono: origine anomala di una coronaria dall'aorta ascendente, coronaria ectopica dal seno non coronarico, doppia discendente anteriore dal seno di Valsalva sinistro, origine ectopica della circonflessa dal seno destro (il caso del nostro paziente), origine separata di circonflessa e discendente anteriore dal seno di Valsalva sinistro (assenza del tronco comune), comunicazioni intercoronariche o tra coronarie e vasi epiaortici (es. fistola coronaria-arteria polmonare), assenza del ramo circonflesso. Nell'85% circa dei casi riportati in letteratura le anomalie coronariche risultano essere benigne, i casi di malignità sono di solito da riferire all'origine dell'arteria ectopica dal seno coronarico opposto. I meccanismi che determinano la malignità delle anomalie coronariche con il correlato rischio di aritmie, ischemia acuta e conseguente morte improvvisa non sono ancora del

tutto chiari. Alcuni autori ritengono che il meccanismo più probabile sia la compressione estrinseca determinata tra aorta ed arteria polmonare dovuto all'iperafflusso di sangue in situazioni di sforzo fisico con conseguente distensione dell'aorta e kinking del tratto di arteria ectopica nel caso in cui decorra a tale livello (4). Si può quindi dire che la prognosi dei pazienti con anomalie coronariche sia molto influenzata dal decorso dell'arteria ectopica con aspettativa di vita assolutamente normale in alcuni casi e rischio aumentato di morte improvvisa in altri. Importante fattore è inoltre la determinazione del grado di aterosclerosi delle coronarie anomale ed il conseguente rischio, pari o aumentato rispetto alla popolazione generale, di andare incontro ad ischemia acuta.

Come dicevamo in precedenza l'esame gold-standard per la valutazione delle anomalie coronariche risulta essere la coronarografia (5), tuttavia essa presenta alcune limitazioni legate all'accuratezza nell'identificare il decorso delle coronarie ed i loro rapporti con i vasi circostanti. Negli ultimi tempi sono quindi state considerate metodiche non invasive come la risonanza magnetica e la TC che grazie alla loro capacità di visualizzazione tridimensionale dei vasi e di possibile post-processing con ricostruzioni 3D si sono dimostrati esami diagnostici estremamente accurati nella valutazione morfologica delle anomalie coronariche (6).

Per quanto concerne la mortalità di questi pazienti, nella fascia di età tra i 14 ed i 40 anni è riportata una percentuale di morte che varia dal 12% all'1,2%, con una maggiore incidenza di decessi in età adolescenziale (6). Inoltre alcuni studi hanno evidenziato come la presenza di anomalie coronariche possa essere un fattore di rischio per morte improvvisa durante e appena dopo lo sforzo (8).

Nel caso del nostro paziente il riscontro dell'anomalia coronarica è avvenuta in modo casuale durante lo studio coronarografico eseguito in seguito all'evento ischemico presentato. La scintigrafia miocardica che aveva eseguito in passato era risultata negativa, come spesso avviene nei pazienti con anomalie coronariche, che presentano talvolta test da sforzo negativi anche in casi di anomalie complesse con successiva morte improvvisa. Anche gli esami ecocardiografici eseguiti risultavano essere normali, ma in effetti, nonostante l'ecocardiogramma trans-toracico sia risultato essere una metodica di screening abbastanza affidabile nei pazienti con anomalie coronariche, spesso richiede acquisizioni di alta



qualità, una competente attenzione dell'operatore e soprattutto la ricerca mirata dell'anomalia, che non era di certo il sospetto principale in un paziente ricoverato per infarto miocardico. Studi in letteratura ritengono l'origine anomala dell'arteria circonflessa dalla coronaria destra un'anomalia benigna e silente dal punto di vista clinico, non correlata ad ischemia miocardica o a morte improvvisa (9), che quindi spesso non viene diagnosticata o viene evidenziata incidentalmente in corso di esami diagnostici, come è avvenuto nel caso del nostro paziente (10, 12).

È stata comunque riscontrata un'associazione tra questo tipo di anomalia coronarica e diversi gradi di malattia aterosclerotica (13), infatti vari studi hanno riscontrato che un'anomalia di origine e di decorso della circonflessa la espone più precocemente e con maggiore estensione al processo aterosclerotico e con un grado di stenosi superiore rispetto allo stesso vaso in assenza di anomalie. Tali reperti sono stati maggiormente osservati nei casi di origine della circonflessa dal lato destro, con decorso retroaortico, quale appare essere il caso del nostro paziente (14).

Quindi abbiamo capito che il rischio maggiore per un paziente con questo tipo di anomalia coronarica è sviluppare un'ateromasi coronarica con successiva aumentata probabilità di evento ischemico, ma una volta che l'evento si è presentato e che la diagnosi angiografica è stata fatta, quale risulta essere il trattamento di scelta? Diversi studi hanno dimostrato che l'angioplastica percutanea in pazienti con anomalie coronariche è risultata essere sicura, senza incremento delle complicanze e con buona stabilità nel tempo (15).

Nel caso del nostro paziente si è optato invece per la rivascolarizzazione chirurgica vista la severità della malattia coronarica trivasale riscontrata.

In un setting complesso quale quello della cardiopatia ischemica la concomitante presenza di anomalie coronariche rende di certo più complicata la gestione del paziente ed è quindi opportuna una buona conoscenza di questa problematica dalle tante sfaccettature per avere un approccio valido e sicuro nei confronti del paziente trattato nel laboratorio di emodinamica.

Bibliografia

1. Angelini P, Villason S, Chan AV et al. "Normal and anomalous coronary arteries in humans." In Angelini P ed. *Coronary artery anomalies: a comprehensive approach*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 1999: 27-150.
2. Yamanaka O, Hobbs RE. "Coronary artery anomalies in 126595 patients undergoing coronary angiography."
3. Baltaxe HA, Wixson D. "The incidence of congenital anomalies of the coronary arteries in the adult population." *Radiology* 1977;122:47-52.
4. Desmet W, Vanhaecke J, Vrolix M et al. "Isolated single coronary artery: a review of 50000 consecutive coronary angiographies." *Eur Heart J* 1992;13:1637-40.
5. Dodge-Khatami A, Mavroudis C, Backer CL et al. "Congenital Heart Surgery Nomenclature and database project: anomalies of coronary arteries." *Ann Thorac Surg* 2000;69 (4Suppl): S270-S297.
6. Tedeschi C, De Rosa R, Ratti G et al. "Origine anomala dell'arteria circonflessa dal seno di Valsalva destro: valutazione mediante tomografia computerizzata multistrato ed angiografia coronarica convenzionale." *G Ital Cardiol* 2008; 9 (6): 421-424.
7. Burke AP, Farb A, Virmani R et al. "Sports-related and non-sports-related sudden cardiac death in young adults." *Am Heart J* 1991; 121:568-75.
8. Drory U, Turetz Y, Hiss Y et al. "Sudden unexpected death in persons less than 40 years of age." *Am J Cardiol* 1991;68:1388-92.
9. Kim SY, Seo JB, Do KH et al. "Coronary artery anomalies: classification and ECG-gated multi-detector row CT findings with angiography correlation." *Radiographics* 2006; 26:317-33.
10. Alexander RW, Griffith GC. "Anomalies of the coronary arteries and their clinical significance" *Circulation* 1996; 14:800-5.
11. Angelini P, Velasco JA, Flamm S. "Coronary anomalies incidence, pathophysiology and clinical relevance." *Circulation* 2002; 105:2449-54.
12. Rigatelli G. "Coronary artery anomalies what we know and what we have to learn. A proposal for a new clinical classification." *Ital Heart J* 2003;4:305-10.
13. Corrado D, penelli T, Piovesana P et al. "Anomalous origin of the left circumflex coronary artery from the right aortic sinus of Valsalva and sudden death." *Cardiovasc Pathol* 1994; 3:269-71.
14. Samarendra P, Kumari S, Hafeez M et al. "Anomalous circumflex coronary artery: benign or predisposed to selective atherosclerosis." *Angiology* 2001;52:521-6.
15. Catanoso A, Lodi Rizzini A; Carucci M et al. "L'angioplastica coronarica nelle anomalie coronariche complesse." *G Ital Cardiol* 2010; 11:725-775.



La frazione di eiezione: un parametro sufficiente per identificare i pazienti a rischio di morte improvvisa?

Eraldo Occhetta

Dipartimento Cardiologico
Azienda Ospedaliero-Universitaria Maggiore della Carità – Novara

IL PROBLEMA DELLA MORTE CARDIACA IMPROVVISA

La morte cardiaca improvvisa (sudden cardiac death: SCD) è di solito definita come la morte di origine cardiaca che si verifica entro 1 ora dalla comparsa dei sintomi. La prevalenza di morte cardiaca improvvisa nella popolazione USA è stata stimata tra 184.000 - 462.000 all'anno, con circa il 50% e il 70% di questi decessi relativi a tachiaritmie ventricolari (1). Anche se queste aritmie maligne sono spesso di origine primaria, anche le tachiaritmie secondarie a ischemia o infarto miocardio, oltre a bradiaritmie gravi, possono portare alla morte improvvisa. In aggiunta, ci sono cause non aritmiche di morte improvvisa cardiaca: infarto miocardico esteso e ricorrente, rottura cardiaca, dissociazione elettromeccanica (3).

La maggior parte delle persone che incorrono in un evento di morte improvvisa non sopravvivono all'episodio. Anche se ci sono iniziative in corso per risolvere precocemente l'arresto cardiaco, come la formazione alla rianimazione cardio-polmonare e il rapido accesso sul territorio ai defibrillatori esterni automatici da parte di un elevato numero di persone (4), la modalità principale per affrontare questo problema di salute pubblica è la prevenzione, attraverso l'identificazione e il trattamento di gruppi di pazienti ad alto rischio di morte improvvisa. La prevenzione secondaria prevede terapie protettive in pazienti che hanno già subito un arresto cardiaco o gravi tachiaritmie ventricolari. Le tecniche di scre-

ening attuali sono invece concentrate sull'identificazione di pazienti per la prevenzione primaria di tachiaritmie ventricolari. Le terapie di prevenzione comprendono farmaci (beta-bloccanti, statine, ACE-inibitori) e soprattutto il defibrillatore cardiovertitore impiantabile (ICD) (5).

PREVENZIONE SECONDARIA

Il primo trial per valutare l'efficacia dell'ICD rispetto ai farmaci antiaritmici come trattamento di prima scelta nei pazienti sopravvissuti di arresto cardiaco, è stato lo studio olandese Dutch (6). In una popolazione relativamente piccola di 60 pazienti, una strategia di impianto di ICD come trattamento di prima linea si è dimostrato decisamente più efficace della terapia medica, con una riduzione significativa dell'end point combinato, che comprendeva la morte, la recidiva di arresto cardiaco e la necessità di trapianto cardiaco.

Tre successivi grandi studi clinici randomizzati hanno valutato l'efficacia di terapie ICD rispetto alla convenzionale terapia antiaritmica.

Lo studio AVID (Antiarrhythmic Versus Implantable Defibrillators), con impianto di defibrillatore impiantabile ICD versus una terapia antiaritmica farmacologia, ha dimostrato una riduzione della mortalità totale con la terapia di ICD statisticamente significativa ($39 \pm 20\%$ a 1 anno) (7).

Lo studio CASH (Cardiac Arrest Study Hamburg) ha mostrato una riduzione del 23% della mortalità



con ICD, che però non raggiungeva la significatività statistica rispetto alla terapia farmacologia standard (8).

Lo studio canadese CIDS (Canadian Implantable Defibrillator Study) ha mostrato una riduzione di circa il 20% del rischio relativo di mortalità con terapia ICD rispetto all'amiodarone, ma anche questo non raggiungeva la significatività statistica (9).

Una successiva e riassuntiva meta-analisi di questi studi ha comunque dimostrato una riduzione del 28% della mortalità con l'impianto di un ICD in prevenzione secondaria, dovuta principalmente alla riduzione della morte cardiaca aritmica (10). Pertanto, i pazienti con tachiaritmie ventricolari (Tachicardia o Fibrillazione Ventricolare) non riferibili a una causa transitoria e reversibile, hanno una indicazione all'impianto di un ICD, con classe di indicazione 1 (unanime consenso all'indicazione), con livello di evidenza A (evidenza determinata da più di un trial randomizzato). Inoltre, anche i pazienti con sincope senza documentazione di tachiaritmie ventricolari, ma con indicibilità di Tachicardia o Fibrillazione Ventricolare allo studio elettrofisiologico hanno indicazione all'impianto di un ICD in classe 1 e livello di evidenza B (consenso unanime ed evidenza determinata da un solo trial randomizzato) (11).

PREVENZIONE PRIMARIA

Molti studi clinici randomizzati hanno valutato come trattare popolazioni di pazienti ad alto rischio con cardiomiopatia ischemica e depressa frazione di eiezione: il MUSTT (Multicenter UnSustained Tachicardia Trial) (12), lo SCD-HeFT (Sudden Cardiac Death in Heart Failure) (13), il MADIT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT) (14) e il MADIT II (15). Tutti questi studi hanno dimostrato una maggiore sopravvivenza nei pazienti in cui veniva applicato un ICD; ognuno di essi aveva diversi criteri di inclusione, ma tutti prevedevano una ridotta frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF), meno del 30-40%.

Al contrario, i trial che arruolavano pazienti con malattia coronarica, depressa FEVS e associata rivascolarizzazione miocardica (CABG-Patch) (16), o un infarto miocardico recente (IRIS) (17), DINAMIT (18), non ha dimostrato alcun beneficio con la terapia di ICD.

Diversi studi clinici randomizzati hanno studiato i pazienti con FEVS depressa senza significativa malattia coronarica; i più grandi studi che hanno

valutato il beneficio della terapia con ICD sulla sopravvivenza sono stati il DEFINITE (Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation) (19) e lo SCD-HeFT (13). Questi due studi hanno dimostrato l'efficacia della terapia con ICD, che ha ridotto il rischio di morte cardiaca improvvisa da aritmie.

Una meta-analisi di cinque studi di prevenzione primaria in pazienti con cardiomiopatia ischemica ha mostrato un beneficio di sopravvivenza globale del 31% con l'ICD rispetto alla terapia standard (20).

Pertanto, le linee guida raccomandano che i pazienti con cardiomiopatia ischemica o non ischemica, LVEF \leq 30-35%, classe NYHA II o III, in terapia medica ottimale, hanno una indicazione di classe 1 (Livello di evidenza A) all'impianto preventivo di un ICD.

LA FRAZIONE DI EIEZIONE COME UNICO CRITERIO PER L'INDICAZIONE ALL'ICD

Attualmente la valutazione della funzione sistolica ventricolare sinistra con LVEF è utilizzata per identificare pazienti ad alto rischio di morte improvvisa: è un parametro semplice da valutare ed è stato un criterio qualificante in tutti gli studi di prevenzione primaria.

Recentemente però sono state sollevate perplessità sul fatto che la LVEF sia sufficiente da sola per prevedere il rischio di morte cardiaca improvvisa, in quanto manca di adeguata sensibilità e specificità (21). Infatti, nella popolazione generale meno di un terzo di tutti i casi di morte cardiaca improvvisa avvengono in pazienti con grave riduzione della LVEF (\leq 35%), che li avrebbe di per sé qualificati come candidati alla terapia con ICD (22).

Al contrario, una recente analisi dei dati del MUSTT ha dimostrato che i pazienti il cui unico fattore di rischio è LVEF \leq 30%, che li qualificerebbe quindi per la terapia con ICD secondo le attuali linee guida, possono avere una previsione di rischio di morte aritmica $<$ 5% a 2 anni (23). Nei pazienti con insufficienza cardiaca, l'associazione della mortalità con la LVEF non è dicotomica, ma aumenta in modo quasi lineare per una diminuzione di LVEF da \leq 45 a \leq 15 (24).

L'impatto di fattori clinici concomitanti è stato invece recentemente preso in considerazione e sottolineato da vari autori.

In un'analisi post hoc, quando i pazienti MADIT II sono stati classificati in base ad un modello di punteggio di rischio che consisteva di cinque fattori cli-



nici (classe NYHA > II, età > 70 anni, azoto ureico nel sangue > 26 mg/dl, durata del QRS > 0,12 sec, fibrillazione atriale), il beneficio dell'ICD nella popolazione con bassa LVEF può non essere uniforme (24). Tassi di mortalità grezzi sono stati: 8% nei pazienti con 0 fattori di rischio, 28% nei pazienti con ≥ 1 fattori di rischio e 43% nei pazienti ad alto rischio. La terapia con il defibrillatore ICD è stata associata ad una riduzione del 49% del rischio di morte ($p < 0.001$) tra i pazienti con ≥ 1 fattori di rischio, mentre nessun beneficio dell'ICD è stato dimostrato nei pazienti con fattori di rischio 0 e anche con indice di rischio molto elevato. Pertanto, a seconda della presenza di altri fattori di rischio, i pazienti con FEVS tra il 30 e il 40% possono avere un rischio di mortalità totale e morte improvvisa che superano quelli di alcuni pazienti con LVEF $\leq 30\%$.

Anche l'impatto dell'età nei pazienti con ICD viene scarsamente valutato. Nella popolazione giovane (<25-40 anni), le diagnosi più comuni che aumentano il rischio di morte cardiaca improvvisa sono la cardiomiopatia ipertrofica, le anomalie delle arterie coronariche, le miocarditi, la cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro e le canalopatie su base genetica (26, 27).

Poiché il beneficio della terapia con ICD sulla sopravvivenza dipende direttamente dal suo impatto sulla morte cardiaca improvvisa, è ragionevole aspettarsi che i pazienti più anziani non avrebbe lo stesso beneficio da una terapia profilattica con ICD. Una recente meta-analisi di studi di prevenzione primaria nei pazienti con grave disfunzione ventricolare sinistra ha dimostrato che è stato trovato un beneficio di sopravvivenza minore nei pazienti anziani.

Inoltre, in un'analisi combinata di studi di prevenzione secondaria, la terapia con ICD non era associata ad una riduzione della mortalità globale e aritmica, quando venivano inclusi i pazienti > 75 anni di età (29). Anche se nessuno degli studi di prevenzione primaria o secondaria ha escluso i pazienti anziani, questi erano sottorappresentati in questi studi, dove l'età media dei pazienti era di 65 anni. Questo è in contrasto con la pratica del mondo reale, dove vengono impiantati circa il 69% di ICD in pazienti con età > 60 anni, e circa il 40% di ICD in pazienti con età > 70 anni (30). Alla luce di queste evidenze e considerando anche i rischi potenziali connessi all'impianto di ICD, i benefici della terapia con ICD nei pazienti anziani non sono ben definiti e chiari, ma le attuali linee guida ignorano questo problema (11).

Infine anche specifiche differenze di genere non sono tenute in debita considerazione nel beneficio

sulla sopravvivenza di pazienti con ICD. L'analisi dei sottogruppi in diversi studi di prevenzione primaria ha rivelato che la riduzione della mortalità complessiva raggiunto con l'ICD è stato più pronunciato nei pazienti di sesso maschile, ma non ha raggiunto livelli statisticamente significativi nelle donne (31).

CONCLUSIONI

Le prove esistenti e le attuali linee guida indicano che l'impianto di un defibrillatore ICD è un presidio sicuramente salva-vita in popolazioni ad alto rischio che, tuttavia, non possono essere definite semplicemente dalla riduzione più o meno grave della frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF). Le comorbidità gravi che limitano l'aspettativa di vita del paziente, così come il genere e l'età dovrebbero essere maggiormente presi in considerazione. L'adozione di criteri più rigorosi per l'impianto di un ICD è un passo importante e necessario verso un uso razionale delle nostre risorse che sono sempre più limitate in questo particolare periodo di incertezza economica (32).

Bibliografia

1. Goldberger JJ, Cain ME, Hohnloser SH, et al. AHA/ACC/HRSScientific statement on noninvasive risk stratification techniques for identifying patients at risk for sudden cardiac death. *Circulation* 2008; 118(14):1497-1518.
2. Myerburg RJ, Kessler KM, Castellanos A. Sudden cardiac death: structure, function, and time-dependence of risk. *Circulation* 1992; 85(Suppl I):I-1-10.
3. Solomon SD, Zelenkofske S, McMurray JJ, et al. Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial (VALIANT) Investigators. Sudden death in patients with myocardial infarction and left ventricular dysfunction, heart failure, or both. *N Engl J Med* 2005; 352:2581-2588.
4. Bunch TJ, White RD, Gersh BJ, et al. Long term outcomes of out-of-hospital cardiac arrest after successful early defibrillation. *N Engl J Med* 2003;348:2626-2633.
5. Saha P, Goldberger JJ. Risk stratification for prevention of sudden cardiac death. *Curr Treat Opt Cardiovasc Med* 2012;14:81-90.
6. Wever EF, Hauer RN, van Capelle FL, et al. Randomized study of implantable defibrillator as first-choice therapy versus conventional strategy in postinfarct sudden death survivors. *Circulation* 1995;91:2195-2203.
7. The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1997; 337:1576-1583.
8. Kuck KH, Cappato R, Siebels J, Ruppel R. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest: the Cardiac Arrest Stu-



- dy Hamburg (CASH). *Circulation* 2000; 102:748–754.
9. Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, et al. Canadian implantable defibrillator study (CIDS): a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation* 2000; 101:1297–1302.
 10. Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, et al. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. AVID, CASH and CIDS studies. *Eur Heart J* 2000; 21:2071–2078.
 11. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:e1–62.
 12. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, et al. Randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. *New Engl J Med* 1999; 341:1882–1890.
 13. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al. Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *New Engl J Med* 2005; 352:225–237.
 14. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. Improved survival with an implanted Defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *New Engl J Med* 1996; 335:1933–1940.
 15. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *New Engl J Med* 2002; 346:877–883.
 16. Bigger JT Jr. Prophylactic use of implanted cardiac defibrillators in patients at high risk for ventricular arrhythmias after coronary-artery bypass graft surgery. Coronary Artery Bypass Graft (CABG) Patch Trial Investigators. *New Engl J Med* 1997; 337:1569–1575.
 17. Steinbeck G, Andresen D, Seidl K, et al. IRIS Investigators. Defibrillator implantation early after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2009; 361:1427–1436.
 18. Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, et al. DINAMIT Investigators. Prophylactic use of an implantable cardioverter defibrillator after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004; 351:2481–2488.
 19. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, et al. Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation (DEFINITE) Investigators. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *New Engl J Med* 2004; 350:2151–2158.
 20. Desai AS, Fang JC, Maisel WH, Baughman KL. Implantable defibrillators for the prevention of mortality in patients with non ischemic cardiomyopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2004; 292:2874–2879.
 21. Katsitsis DG, Josephson ME. Sudden cardiac death and implantable cardioverter defibrillators: two modern epidemics? *Europace* 2012; 14:787–794.
 22. Stecker EC, Vickers C, Waltz J, et al. Population based analysis of sudden cardiac death with and without left ventricular systolic dysfunction: two-year findings from the Oregon Sudden Unexpected Death Study. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:1161–1166.
 23. Buxton AE, Lee KL, Hafley GE, et al. MUSTT Investigators. Limitations of ejection fraction for prediction of sudden death risk in patients with coronary artery disease: lessons from the MUSTT study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:1150–1157.
 24. Curtis JP, Sokol SI, Wang Y, et al. The association of left ventricular ejection fraction, mortality, and cause of death in stable outpatients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:736–742.
 25. Goldenberg I, Vyas AK, Hall WJ, et al. MADIT-II Investigators. Risk stratification for primary implantation of a cardioverter-defibrillator in patients with ischemic left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:288–296.
 26. Kaltman JR, Thompson PD, Lantos J, et al. Screening for sudden cardiac death in the young: report from a national heart, lung, and blood institute working group. *Circulation* 2011; 123:1911–1918.
 27. Nademanee K, Veerakul G, Mower M, et al. Defibrillator Versus beta-Blockers for Unexplained Death in Thailand (DEBUT): a randomized clinical trial. *Circulation* 2003; 107:2221–2226.
 28. Santangeli P, Di Biase L, Dello Russo A, et al. Meta-analysis: age and effectiveness of prophylactic implantable cardioverter-defibrillators. *Ann Intern Med* 2010; 153:592–599.
 29. Healey JS, Hallstrom AP, Kuck KH, et al. Role of the implantable defibrillator among elderly patients with a history of life threatening ventricular arrhythmias. *Eur Heart J* 2007; 28:1746–1749.
 30. Epstein AE, Kay GN, Plumb VJ, et al. ACT Investigators. Implantable cardioverter-defibrillator. Prescription in the elderly. *Heart Rhythm* 2009; 6:1136–1143.
 31. Lampert R, McPherson CA, Clancy JF, et al. Gender differences in ventricular arrhythmia recurrence in patients with coronary artery disease and implantable cardioverter-defibrillators. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:2293–2299.
 32. Serdoz LV, Fabris E, Lutman C, et al. Morte cardiaca improvvisa nella disfunzione ventricolare da cardiopatia ischemica: il ruolo del defibrillatore impiantabile tra evidenze, linee guida e buon senso clinico. *G Ital Cardiol* 2012; 13(9):592-601.



Denervazione simpatica delle arterie renali con catetere a radiofrequenza (RF) in pazienti con ipertensione arteriosa sistemica maligna resistente

Rachele Rapetti

Clinica Medica, Azienda Ospedaliero-Universitaria Maggiore della Carità, Novara
rachele.rapetti@med.unipmn.it

Gian Piero Carnevale Schianca

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale,
Università degli Studi del Piemonte Orientale A. Avogadro, Novara
piercar1@libero.it

L'American Heart Association nel 2008 ha definito l'ipertensione resistente come una condizione caratterizzata da valori pressori al di sopra dei valori ideali, nonostante l'utilizzo di tre agenti anti-ipertensivi di classi differenti, comprendenti almeno un diuretico (1).

I pazienti con ipertensione arteriosa resistente sono ad alto rischio per sviluppare eventi avversi cardiovascolari e riconoscono più facilmente una causa secondaria all'origine del disturbo rispetto ai pazienti con ipertensione controllata.

Le strategie utilizzate per affrontare il problema comprendono un trattamento non farmacologico, basato sull'eliminazione dei possibili cofattori (perdita di peso, esercizio fisico regolare, dieta iposodica, ridotto introito alcolico), l'utilizzo mirato e ragionato dei farmaci disponibili e l'identificazione

e la cura delle ipertensioni secondarie.

Recentemente sono state valutate anche delle terapie sperimentali potenzialmente efficaci, che comprendono l'ablazione dei nervi simpatici renali mediante radiofrequenza (RF) e la stimolazione elettrica dei barocettori del seno carotideo.

Diversi studi (2-5) hanno evidenziato come la RF dei nervi simpatici renali possa ridurre la pressione nei pazienti con ipertensione resistente.

Lo studio Symplicity-HTN2 ha mostrato un vantaggio nell'utilizzo della metodica a 6 mesi di distanza rispetto ai pazienti non trattati.

Tuttavia al momento non ci sono dati ampi circa l'efficacia a lungo termine e la sicurezza di questa procedura, soprattutto alla luce del fatto che è stato dimostrato anatomicamente la possibilità di ricrescita funzionale (6-7).



CASISTICA, METODI, END-POINTS, PROCEDURA, ANALISI STATISTICA

Dal giugno 2007 al maggio 2010 sono stati arruolati in uno studio aperto non randomizzato di tipo "proof-of-concept", 153 pazienti da 19 centri differenti posti in Australia, Europa e Stati Uniti. Lo studio è stato approvato dal comitato etico di ciascun centro ed è stato ottenuto un consenso informato da parte di tutti i partecipanti.

Sono stati arruolati pazienti con pressione sistolica ≥ 160 mmHg nonostante l'assunzione di ≥ 3 farmaci antipertensivi di classi differenti, tra cui almeno 1 diuretico, a dosaggio massimo o alla massima dose tollerata.

Pazienti con un filtrato glomerulare < 45 ml/min per 1.73 m², diabete mellito tipo 1 o con nota causa secondaria dell'ipertensione diversa dalla sleep apnea o IRC sono stati esclusi. Pazienti con anomalie renovascolari (multiple arterie renali, ridotta lunghezza dell'arteria renale principale, stenosi emodinamicamente significative dell'arteria renale) riscontrate mediante angiografia, angio-RMN, angio-TC, ecodoppler, non sono stati sottoposti all'intervento.

I pazienti dovevano avere più di 18 anni.

L'end-point primario d'efficacia dello studio era una modifica dei valori pressori. I valori pressori dei pazienti sono stati misurati in accordo alle Joint National Committee VII guidelines. Le misurazioni sono state fatte a paziente seduto, in tre misurazioni con successivo calcolo della media. La valutazione iniziale si basava sull'esame obiettivo, esami ematici e sulla valutazione anatomica della vascolarizzazione renale. La valutazione renale è stata eseguita con angiografia all'inizio, a 14 e 30 giorni dopo la procedura e attraverso angio-RMN, angio-TC o ecocolordoppler dopo 6 mesi.

Il medico poteva modificare i farmaci anti-ipertensivi per ragioni mediche in ogni momento, ma era fortemente incoraggiato a non farlo se non perchè strettamente necessario ed a valutare attentamente l'effetto della modifica. Questo è stato strettamente applicato nei primi 12 mesi di follow-up, poi in maniera meno restrittiva.

I controlli venivano eseguiti a 1,3, 6, 12, 18 e 24 mesi. La biochimica, inclusa la eGFR secondo

MDRD, veniva eseguita individualmente presso ciascun centro partecipante.

La procedura di denervazione avveniva attraverso l'utilizzo di un catetere endovascolare (Simplicity Catheter, Ardian Inc, 6F o 8F) connesso ad un generatore di RF passando attraverso l'arteria femorale. Il primo trattamento veniva applicato distalmente nell'arteria renale, quindi il catetere veniva reintrodotto di 5 mm e ruotato circolarmente prima di riapplicare l'energia. Lo stesso procedimento veniva proseguito fino ad applicare 4-6 trattamenti in ciascuna arteria renale e lungo tutta la circonferenza del vaso. Ogni singolo trattamento durava ≤ 2 minuti.

I primi dieci pazienti sono stati sottoposti a trattamento sequenziale: il primo coinvolgente una singola arteria renale, il secondo l'arteria contralaterale 1 mese dopo.

Successivamente tutti i pazienti sono stati sottoposti alla procedura bilateralmente alla prima seduta.

La differenza tra i valori pressori pre-procedura e quelli all'ultimo controllo sono stati valutati calcolando il cambiamento medio, con un intervallo di confidenza oltre il 95%. Questo è stato stimato mediante multiple misurazioni con l'analisi della varianza (ANOVA) confrontando i valori significativi attraverso la comparazione di Pair-Wise. Un T test 2-tailed appaiato con $P < 0.05$ era considerato statisticamente significativo.

Un'analisi di regressione multivariata stepwise backward è stata applicata alle variabili demografiche e procedurali potenzialmente implicate all'aumentata risposta sistolica. Le variabili iniziali usate in questo modello erano età, genere, razza, indice di massa corporea, pressione sistolica, pressione diastolica, pressione pulsata, frequenza cardiaca, classe di farmaci, numero di farmaci anti-ipertensivi, filtrato glomerulare, ipercolesterolemia, coronaropatia.

Cambiamenti nel filtrato glomerulare sono stati confrontati con i valori iniziali in vari momenti, usando il paired t test.

Tutte le analisi statistiche sono state eseguite mediante la versione 15.0 di SPSS.



RISULTATI

Efficacia nella riduzione della pressione/predittori di risposta: sono stati trattati 153 pazienti con età media di 57 ± 11 anni, 61% maschi, 5% di razza non caucasica, 31% con diabete mellito tipo II, 22% con cardiopatia ischemica, 68% con iperlipidemia, con un eGFR di 83 ± 20 ml/minuto per 1.73 m^2 , PAO $176/98 \pm 17/14$ mmHg.

I pazienti assumevano 5.1 ± 1.4 classi di farmaci antipertensivi differenti.

In 55 pazienti è stato usato un catetere di calibro 6F, in 98 pazienti di calibro 8 F. Il tempo medio dalla prima all'ultima erogazione di RF è stato di 38 minuti con una media di 4 ablazioni per ogni arteria renale. Non ci sono stati malfunzionamenti dell'apparecchiatura.

Una sedazione vigile con narcotici/ansiolitici EV è stata usata per prevenire e gestire il dolore atteso durante la procedura.

Nel 10% dei casi è stata usata atropina per gestire la bradicardia secondaria alla procedura.

Il 92% dei soggetti ebbe un riduzione dei valori pressori ≥ 10 mmHg; cambiamenti sia della pressione sistolica che diastolica furono altamente significativi ($p < 0.0001$ in tutti i punti tranne che a 24 M $p=0.002$) ad ogni controllo post-procedura con riduzioni di 20/10, 24/11, 25/11, 23/11, 26/14 e 32/14 a 1, 3, 6, 12, 18 e 24 M rispettivamente (figura 1)

Predittori indipendenti di risposta furono i valori pressori più elevati e l'utilizzo di farmaci simpaticolitici centrali.

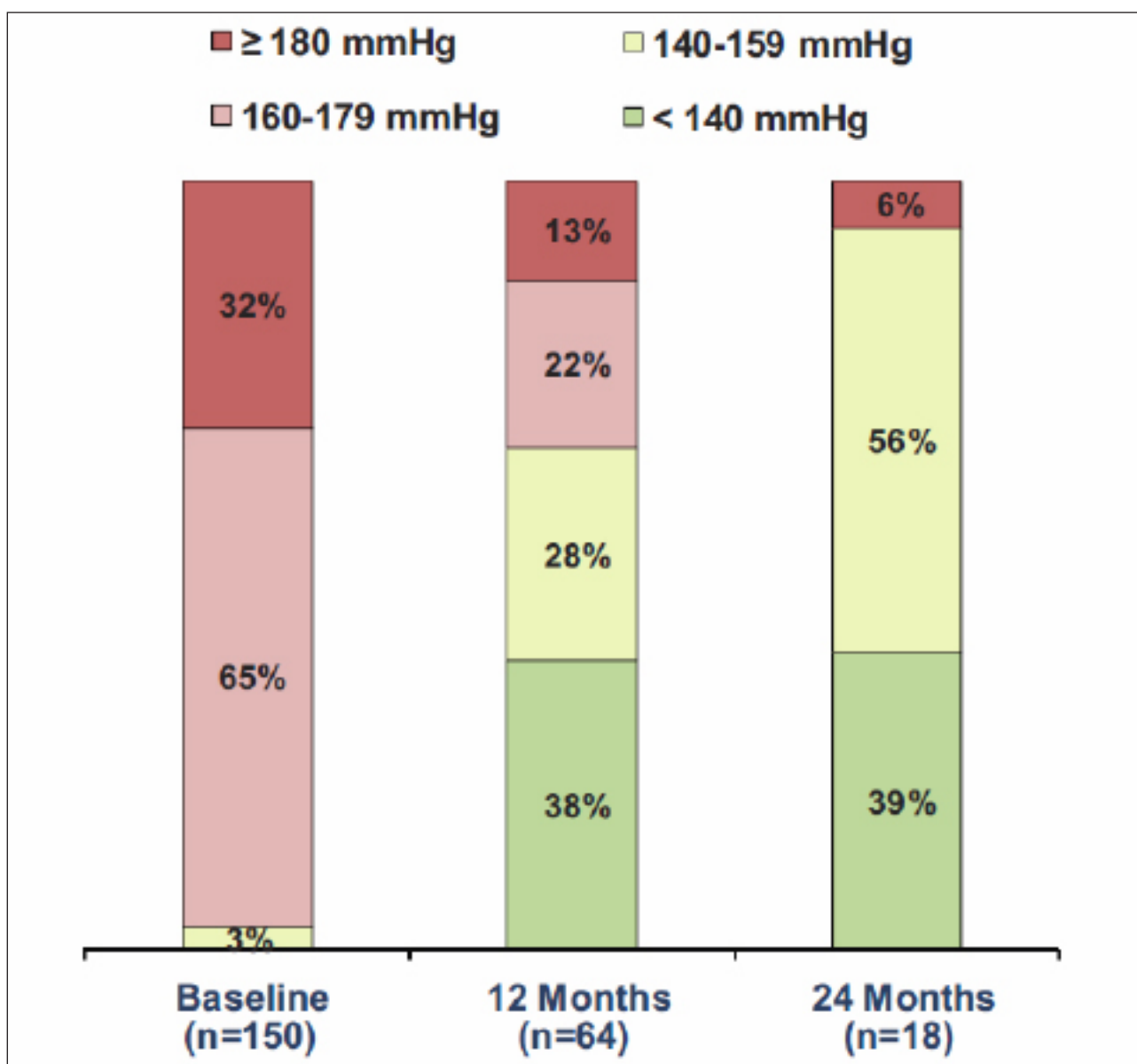


Figura 1. Distribuzione della pressione sistolica ambulatoriale nei pazienti al basale, a 12 mesi ed a 24 mesi di follow-up



Modifica terapia farmacologia post-procedura: il numero di farmaci anti-ipertensivi è rimasto invariato (5 vs 5.1, $p = 0.11$). Le classi di farmaci erano simili, 27 pazienti avevano ridotto il numero di farmaci, 18 l'avevano aumentato. Di questi 18, 10 avevano aumentato i farmaci dopo aumento dei valori pressori per ottenere un miglior controllo.

Sicurezza / sicurezza arterie renali / funzione renale: nell'87% dei casi non ci sono state complicazioni. In 1 paziente si è verificata una dissecazione dell'arteria renale (trattata con stent), 3 pazienti svilupparono psuedoaneurismi/ematomi a livello femorale, trattati e senza ulteriori conseguenze.

Dopo la procedura sono stati eseguiti dei controlli per imaging delle arterie renali per valutare l'eventuale comparsa di anomalie. Immediatamente dopo la RF sono state notate alcune irregolarità focali minori, dovute o a microspasmo o ad edema. Nessuna di queste risultò limitare il flusso sanguigno. Al controllo a breve termine (primi 20 giorni), non ci fu evidenza di stenosi renali o anomalie.

A 6 mesi negli 81 pazienti sottoposti o ad angio-RMN, angioTC o ecocolordoppler non vennero identificate irregolarità o stenosi nel sito di trattamento; in 1 paziente venne però riscontrata una progressione della nota stenosi renale nella zona prossimale dell'arteria, quindi in una regione più prossimale rispetto alla sede di trattamento, che fu trattata con successo con uno stent.

Per quanto riguarda la funzione renale si riscontrò un eGFR stabile con modifiche a 1, 3, 6, 12 M rispettivamente di 0.1 ml/min in 112 pazienti, -1.6 ml/min in 102 pazienti, 0.1 ml/min in 87 pazienti e -2.9 ml/min in 64 pazienti. A 2 anni l'eGFR era disponibile solo in 10 pazienti (-16 ml/min): cinque di questi pazienti ad un anno dalla procedura avevano aggiunto spironolattone. Nei pazienti senza aggiunta di spironolattone o altro, l'eGFR si ridusse di 7.8 ml/min con una riduzione annua di 3.9 ml/min. In nessun caso la creatinina raddoppiò o si sviluppò un'insufficienza renale di VI stadio o fu necessaria terapia dialitica.

Nessun paziente sviluppò ipotensione ortostatica, 6 pazienti svilupparono vertigini transitorie durante il periodo di studio, nessuno presentò perdita di coscienza. 3 pazienti svilupparono edema improntabile, dovuto probabilmente all'aggiustamento terapeutico: in tutti i casi comunque il problema venne risolto con terapia conservativa (uso diuretici e/o riduzione minoxidil).

Dolore / morte: solo 1 paziente sviluppò dolore al fianco bilateralmente. Valutazioni diagnostiche non identificarono cause specifiche e il dolore venne controllato con ibuprofen per un certo numero di mesi, ma alla fine si risolse. 3 pazienti ebbero dolore intermittente del fianco o al rene; in tutti i casi il problema si risolse spontaneamente o con l'uso di analgesici.

2 pazienti morirono durante il periodo di follow-up. Nessuna delle due morti fu considerata correlata alla procedura. Nel primo caso il paziente morì per infarto in nota coronaropatia dopo la sospensione di clopidogrel in seguito a TIA secondario a FA a rapida risposta ventricolare. La seconda riguardò una donna di 61 anni con patologia gastrointestinale e pregresso bypass coronarico che morì per morte improvvisa.

DISCUSSIONE

L'analisi dei dati conferma che la riduzione dei valori pressori persistente dopo 12 mesi dalla RF perdura anche nei 12 mesi successivi in una più grande coorte di pazienti con pochi se non nessun effetto avverso a lunga distanza.

È importante ricordare che questa ampia e persistente riduzione dei valori pressori avviene in pazienti che per definizione sono refrattari alla terapia: in questa coorte il 92% dei pazienti ebbe una riduzione dei valori pressori. L'abbassamento persistente dei valori pressori è di rilevanza clinica e fisiopatologia, perché se vi è qualche tipo di reinnervazione o meccanismo controregolatore, non è manifesto clinicamente nell'arco di 24 mesi.

Un punto chiave nell'applicazione clinica della procedura è predire quale tipo di paziente può rispondere meglio per quanto riguarda la riduzione dei valori pressori e riguardo le variabili iniziali solo elevati valori pressori e l'uso di simpaticolitici centrali era predittivo in tal senso. Visto un 90% di risposta e la bassa morbilità e il costo ragionevole della procedura, è difficile che uno screening demografico o un test possa essere d'aiuto clinico, a meno che non sia finalizzato alla ricerca di quei pazienti in cui lo scarso controllo pressorio non sia correlato all'asse simpatico renale.

Ci sono altre due osservazioni importanti:

1. la metodica di riferimento non può che portare ulteriori effetti protettivi sulla funzione renale



2. la sicurezza della procedura durante tutto il periodo di osservazione, specialmente per quello che riguarda l'insorgenza di nuove stenosi renali, aneurismi dell'arteria renale, emboli lipidici etc e l'utilizzo di antagonisti dell'aldosterone nei pazienti senza raggiungimento dell'obiettivo pressorio, tenendo conto che l'antagonista dell'aldosterone non modifica la risposta alla denervazione renale.

LIMITI

I limiti sono rappresentati dalla mancanza di un gruppo di controllo per confrontare la risposta pressoria e la funzione renale nel tempo e dal fatto che pochi pazienti hanno eseguito un follow-up di 24 mesi.

Inoltre il fatto che sia stato permesso di modificare la terapia anti-ipertensiva (sebbene fortemente sconsigliato nei primi 12 mesi).

COMMENTO

Questo studio ha sicuramente il pregio di valutare una possibile strategia aggiuntiva in quei pazienti con ipertensione resistente, che per definizione sono pazienti nei quali il controllo dei valori pressori con le abituali strategie risulta inefficace.

Lo studio sembra dare dei buoni risultati, sia in termini di riuscita che di sicurezza. Uno dei limiti sembra effettivamente rappresentato dal fatto che solo una minoranza (18) dei 153 pazienti raggiunge i 24 mesi di follow-up: ciò rende poco solida la conclusione degli autori. Sarebbe infatti stato interessante sapere perché 133 pazienti (escluse le due morti) sono usciti dallo studio e valutare il loro contributo sugli effetti decisamente positivi dichiarati dagli autori (valutati a 24 mesi su solo 18 pazienti).

Questo studio sulla RF inoltre arruola pazienti con normale funzione renale o con funzione renale alterata di grado lieve, mentre, come noto, la maggior parte dei pazienti con ipertensione resistente hanno insufficienza renale cronica di grado moderato-grave. A questo proposito è stato pubblicato recentemente uno studio pilota (8) con 15 pazienti (11 donne, 2 con diabete mellito II) con IRC e ipertensione resistente. L'età media era 61 anni, la media del filtrato glomerulare era 31 ml/min per 1.73 m²

e il numero di antipertensivi medio assunto era 5.6. I pazienti sono stati sottoposti a RF e dopo 6 mesi dalla procedura la media delle pressioni ambulatoriali era passata da 174/91 a 145/77 mmHg, con una pressione notturna registrata mediante apparecchio holter significativamente ridotta riportando il profilo pressorio di questi individui ad un pattern dipper più fisiologico. Questo studio suggerisce un profilo di sicurezza favorevole a breve termine e benefici effetti sui valori pressori dopo RF nei pazienti con insufficienza renale cronica di stadio 3-4 e ipertensione resistente.

I dati a disposizione sono ancora pochi e necessitano di ulteriori conferme, ciò nonostante la RF sembra poter contrastare l'attivazione simpatica, che contribuisce alla progressione dell'insufficienza renale e ad un effetto avverso cardiovascolare aumentato.

Al momento tuttavia non sembra essere la strategia di prima scelta, considerando anche il fatto che in questo studio sono stati trattati pazienti con sleep apnea, che è una causa nota di ipertensione secondaria. Sebbene l'efficacia del trattamento delle OSA nella pratica clinica non sia ancora del tutto definito, un recente studio (9) condotto su 221 pazienti ha evidenziato come l'utilizzo della PAP (positive airway pressure), della C-PAP (continuous positive airway pressure) o dell'APAP (auto-adjusting positive airway pressure) migliora i valori nella misurazione dinamica pressoria. A questo proposito sono necessari studi prospettici per definire meglio specifiche popolazioni con OSA, che possano effettivamente trarre beneficio mediante terapia respiratoria.

Probabilmente la radiofrequenza può rappresentare una eventuale alternativa terapeutica in quei casi dove veramente sono state escluse tutte le cause di ipertensione secondarie e/o dove la cura delle patologie sottostanti non ha portato ad un miglioramento dei valori pressori, dove si è provveduto all'effettiva eliminazione dei possibili cofattori associati e dove una ragionata e massimale terapia farmacologica è risultata inefficace.

*Dall'articolo originale
Catheter-Based Renal Sympathetic Denervation for
Resistant Hypertension: Durability of Blood Pressure
Reduction Out to 24 Months.
Simplicity HTN-1 Investigators. Hypertension 2011;
57:911-917.*



Bibliografia

- 1) David A. Calhoun, MD, FAHA, Chair, Daniel Jones et al. Resistant Hypertension: Diagnosis, Evaluation, and Treatment. A Scientific Statement From the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension* 2008; 51: 1403.
- 2) Townsend RR, DiPette DJ, Goodman R, Blumfield D, Cronin R, Gradman A, Katz LA, McCarthy EP, Sopko G. Combined alpha/beta-blockade versus beta 1-selective blockade in essential hypertension in black and white patients. *Clin Pharmacol Ther.* 1990;48(6):665.
- 3) Esler MD, Krum H, Sobotka PA, Schlaich MP, Schmieder RE, Böhm M SO. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Symplicity HTN-2 Investigators, Lancet.* 2010;376(9756):1903.
- 4) Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, Sobotka PA, Sadowski J, Bartus K, Kapelak B, Walton A, Sievert H, Thambar S, Abraham WT, Esler M. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet.* 2009;373(9671):1275.
- 5) Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, Sobotka PA, Sadowski J, Bartus K, Kapelak B, Walton A, Sievert H, Thambar S, Abraham WT, Esler M. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet.* 2009;373(9671):1275.
- 6) Hansen Jm, Abidgaard U, Fogh-Andersen N, Kanstrup IL, Bratholom p, Plum I, Strangaard S. The transplanted human kidney does not achieve functional reinnervation. *Clin Sci (Lond).* 1994; 87: 13-20.
- 7) Kaye DM, Esler M, Kingwell B, McPherson
- 8) Hering D, Mahfoud F, Waltron AS, et al. Renal denervation in moderate to severe CKD. *J Am Soc Nephrol* 2012.; 23: 1250.
- 9) Prasad B, Carley DW, Krishnan JA, Weaver TE, Weaver FM. Effects of positive airway pressure treatment on clinical measures of hypertension and type 2 diabetes. *J Clin Sleep Med.* 2012 Oct 15;8(5):481-7. doi: 10.5664/jcsm.2136.



Aritmie ventricolari, morte improvvisa e impianto di defibrillatore

*A cura di: Lucia Barbieri, Anna Degiovanni,
Virginia Di Ruocco, Emanuela Facchini*

Clinica Cardiologica AOU "Maggiore della Carità" – Novara
anna.degiovanni@gmail.com, lb.luciabarbieri@gmail.com,
manuemaf@libero.it, virginia.dr@fastweb.it

LA DISCORDANZA DEGLI ESPERTI SULL'IMPIANTO DI DEFIBRILLATORI INTRACARDIACI IN PREVENZIONE PRIMARIA: SONDAGGIO NAZIONALE

Contesto. Le linee guida prodotte dall'American College of Cardiology, dall'American Heart Association e dalla Heart Rhythm Society hanno stabilito dei criteri per selezionarne pazienti da impiantare in prevenzione primaria con defibrillatori intracardiaco. Per ragioni ignote, le linee guida e ciò che accade nella pratica clinica sono spesso discordanti. L'obiettivo di questo studio è stato quello di paragonare il modo di agire di clinici esperti con quanto detto nelle linee guida sull'uso di defibrillatori impiantabili in prevenzione primaria.

Metodi. È stato spedito via mail un sondaggio riguardo ciò che viene detto nelle linee guida e la reale pratica clinica ad un campione nazionale di 3000 medici (medicina di base, medicina interna e cardiologia).

Risultati. È stata ottenuta una risposta dal 64% dei medici selezionati, di cui il 28% non ritengono opportuna l'indicazione all'impianto di un defibrillatore in prevenzione primaria (7% cardiologi), il 15% credono che sia necessaria documentazione di aritmie ventricolari prima di procedere all'impianto di un device, il 36% crede che una frazione di eiezione > 40% giustifichi l'impianto di

un defibrillatore intracardiaco ed il 25% manderebbe un paziente all'impianto di un defibrillatore all'interno dei 40 giorni successivi ad un infarto miocardico acuto. Dopo un'analisi multivariata è emerso che medici di base e medici residenti nell'est degli Stati Uniti d'America hanno prodotto risposte discordanti da ciò che viene detto nelle linee guida. I medici di primo soccorso, che si occupano direttamente di pazienti con scompenso cardiaco, senza far riferimento a specialisti non hanno comunque avuto delle risposte concordanti con le linee guida.

Conclusioni. Risposte discordanti riguardo l'indicazione ad impianto di ICD in prevenzione primaria sono comuni; ciò dimostra che i medici spesso sono una barriera importante per la corretta gestione dei pazienti da sottoporre ad impianto di defibrillatore in prevenzione primaria.

Castellanos JM, Smith LM et al. Referring physicians' discordance with the primary prevention implantable cardioverter-defibrillator guidelines: a national survey. Heart Rhythm. 2012 Jun;9(6):874-81.



OMOGENEIZZAZIONE DELLA CICATRICE ENDO-EPICARDICA VERSUS LA LIMITATA ABLAZIONE DEL SUBSTRATO NEL TRATTAMENTO DELLO STORM ARITMICO DI PAZIENTI CON CARDIOMIOPATIA POST-ISCHERICA

Contesto. L'ablazione trans catetere di storm aritmico ha mostrato di avere una moderata efficacia a lungo termine nei pazienti con cardiomiopatia post-ischemica. Lo studio ha lo scopo di valutare la recidiva aritmica dopo 2 differenti approcci di ablazione del substrato.

Metodi. Novantadue pazienti consecutivi (di cui 81% maschi, età media 62 anni \pm 13) con storia di cardiomiopatia ischemica e storm aritmico sono stati sottoposti ad ablazione trans catetere. I pazienti sono stati trattati o con l'ablazione della sola superficie endocardica (gruppo 1, 49 pazienti) o con ablazione endocardica ed epicardica dei potenziali anomali all'interno della cicatrice (gruppo 2, 43 pazienti-in tutti è stato ottenuto un accesso endocardico, solo il 33% ha eseguito anche l'ablazione della superficie epicardica).

Risultati. La frazione di eiezione media di questi pa-

zienti era del 27% \pm 5. Durante un follow-up medio di 25 \pm 10 mesi la recidiva di aritmie ventricolari è stata del 47% nel gruppo 1 e del 19% nel gruppo 2 (log-rank $p=0,06$). Un paziente nel gruppo 1 ed uno del gruppo 2 sono morti al follow-up per cause non cardiache.

Conclusioni. Questo studio ha dimostrato che l'ablazione con metodica di omogeneizzazione endo-epicardica della cicatrice ha aumentato in maniera significativa il periodo libero da aritmie ventricolari in pazienti con cardiomiopatia post-ischemica.

Di Biase L, Santangeli P et al., Endo-epicardial homogenization of the scar versus limited substrate ablation for the treatment of electrical storms in patients with ischemic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 2012 Jul 10;60(2):132-41

LA DURATA DEL COMPLESSO QRS ALL'ELETTROCARDIOGRAMMA A RIPOSO È UN PREDITTORE DI MORTE CARDIACA IMPROVVISA NEGLI UOMINI

Contesto. Precedenti studi indicano che l'aumento della durata del QRS all'ECG è correlato ad un aumentato rischio di mortalità per ogni causa. Tuttavia, l'associazione della durata del QRS con il rischio di morte cardiaca improvvisa (SCD) non è ancora documentato in studi comprendenti un ampio numero di soggetti. L'obiettivo di questo studio è quello di esaminare la relazione tra la durata del QRS con la SCD in una popolazione di uomini.

Metodi e risultati. Questo studio prospettico include una coorte di 2049 uomini di età compresa tra 42 e 60 anni (al basale) ed un follow-up di 19 anni. Durante il follow-up si sono verificate un totale di 156 SCD. In particolare ogni 10 ms di aumento nella durata del QRS è stato associato un rischio del 27% più elevato per SCD (rischio relativo, 1,27; intervallo di confidenza al 95%, 1,14-1,40, $p < 0,001$). Dopo aggiustamento per i fattori di rischio clinici e demografici più comuni (età, consumo di alcol, precedente infarto miocardico, fumo, colesterolo sierico, lipoproteine a bassa e ad alta densità, proteina C-reattiva, diabete mellito tipo 2, indice di massa corporea, pressione arteriosa sistolica e

fitness cardiorespiratoria) è stato dimostrato che i soggetti con durata del QRS > 110 ms (nel quintile più alto) hanno un rischio di 2,50 volte più elevato di morte cardiaca improvvisa (rischio relativo, 2,50; intervallo di confidenza al 95%, 1,38-4,55, $p = 0,002$) rispetto ai soggetti con durata del QRS < 96 ms (il quintile più basso). Oltre alla durata del QRS, il fumo, un precedente infarto del miocardio, il diabete mellito di tipo 2, la fitness cardiorespiratoria, l'indice di massa corporea, la pressione arteriosa sistolica ed i valori di proteina C-reattiva sono risultati indipendentemente associati al rischio di SCD.

Conclusioni. La durata del QRS è un predittore indipendente del rischio di morte cardiaca improvvisa e può avere una utilità pratica nella stima del rischio di morte cardiaca improvvisa nella popolazione generale.

Kurl S, Mäkikallio TH, Rautaharju P et al. Duration of QRS complex in resting electrocardiogram is a predictor of sudden cardiac death in men. Circulation. 2012 May 29;125(21):2588-94. Epub 2012 May 21.



L'ARRESTO CARDIACO DURANTE LE GARE PODISTICHE DI LUNGO KILOMETRAGGIO

Contesto. Circa 2 milioni di persone partecipano ogni anno a gare podistiche di lungo kilometraggio negli Stati Uniti. Report di arresto cardiaco durante le gare hanno generato perplessità circa la sicurezza di questi eventi.

Metodi. È stata valutata l'incidenza e l'outcome dell'arresto cardiaco durante le gare di maratona e mezza-maratona negli Stati Uniti da gennaio 2000 a maggio 2010. Sono state determinate le caratteristiche dell'arresto cardiaco intervistando i sopravvissuti o i parenti più prossimi nel caso di persone non sopravvissute, rivedendo i documenti medici e analizzando i dati post mortem.

Risultati. Di 10.9 milioni di podisti 59 hanno avuto un arresto cardiaco (0,54 per 100.000 partecipanti). Disturbi cardiovascolari sono stati riscontrati nella maggioranza degli arresti. L'incidenza degli arresti è stata maggiore durante le maratone, che durante le mezze maratone (1.01 per 100.000 vs 0,27) e tra gli uomini rispetto che alle donne (0,90 per 100.000 vs

0,16). La categoria più a rischio (uomini maratoneti) ha avuto una aumentata incidenza di arresto cardiaco nella seconda decade dello studio (2000-2004 0.71 per 100.000; 2005-2010 2.03 per 100.000). Dei 59 casi di arresto cardiaco 42 sono stati fatali. Tra i 31 casi di cui si avevano tutti i dati clinici, l'inizio della rianimazione cardiopolmonare ed una cardiopatia sottostante diversa dalla cardiomiopatia ipertrofica erano i migliori predittori di sopravvivenza.

Conclusioni. La maratona e la mezza-maratona sono associate ad un basso rischio di arresto cardiaco e morte cardiaca improvvisa. L'arresto cardiaco era attribuibile nella maggior parte dei casi a cardiomiopatia ipertrofica o patologia coronarica sottostanti, era più frequente nei maschi maratoneti, con un'incidenza in aumento nell'ultima decade dello studio.

Kim JH, Malhotra R, Chiampas G, et al., on behalf of the Race Associated Cardiac Arrest Event Registry (RACER) Study Group. N Engl J Med 2012;366:130-140.

ABLAZIONE DELLE ARITMIE VENTRICOLARI NELLA DISPLASIA/CARDIOMIOPATIA ARITMOGENICA DEL VENTRICOLO DESTRO: SOPRAVVIVENZA LIBERA DALL'ARITMIA DOPO IL MAPPAGGIO E L'ABLAZIONE BASATI SUL SUBSTRATO ENDO-EPICARDICO

Contesto. Nei paziente con displasia/cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro la libertà dalle aritmie ventricolari dopo l'ablazione endocardica è limitata. Noi compariamo la libertà di lunga durata da aritmie ventricolari ricorrenti utilizzando l'ablazione solo endocardica versus l'ablazione basata sul substrato endo-epicardico.

Materiali e metodi. Quarantatré pazienti con displasia/cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro sottoposti ad ablazione della tachicardia ventricolare vengono divisi in due gruppi: ablazione solo endocardica (gruppo 1 n 23 pz) e ablazione endo-epicardica (gruppo 2 n 26 pz). Tutti i paziente hanno un defibrillatore impiantabile (ICD). I mappaggi convenzionali e 3D sono utilizzati per determinare il meccanismo di induzione della tachicardia ventricolare e per identificare l'area cicatriziale o di miocardio anomalo. Tutti i siti critici responsabili delle tachicardie ventricolari e i punti con un potenziale anormale sono registrati per l'ablazione dall'endocardio (gruppo 1) o dall'endocardio e dall'epicardio (gruppo 2). L'end-point procedurale era la non inducibilità di TV monomorfe sostenute con isoproterenolo. La presenza di frequenti extrasistoli ventricolari premature alla fine dell'ablazione era registrata. I paziente venivano quindi seguiti con un Holter-ECG e con l'interrogazione dell'ICD.

Dopo un follow-up di almeno tre anni la libertà da tachicardie ventricolare o dall'intervento dell'ICD era del 52,2% (12/23) nel gruppo 1 e dell'84,6% (22/26) nel gruppo 2 (P=0,029) con 21,7% (5/23) e 69,2% (18/26) pazienti senza farmaci antiaritmici (P<0,01) rispettivamente. Rispetto ai pazienti senza battiti prematuri ventricolari dopo l'ablazione, i pazienti con battiti ectopici ventricolari dopo l'ablazione avevano più probabilità di avere ricorrenza di aritmie ventricolari/interventi ICD (3/33- 9% versus 12/16- 75% P< 0,01).

Conclusioni. Una strategia di ablazione endo epicardica realizza un maggiore tempo libero da aritmie ventricolari ricorrenti senza terapia antiaritmica nei pazienti con displasia/cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro quando comparati con l'ablazione solo endocardica. La presenza di più di 10 battiti prematuri ventricolari per minuto dopo l'ablazione è associata ad una maggiore ricorrenza di aritmie ventricolari.

Bai R, Di Biase L, Shivkumar K, et al, Ablation of ventricular arrhythmias in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: arrhythmia-free survival after endo-epicardial substrate based mapping and ablation, Circ Arrhythm Electrophysiol. 2011 Aug;4(4):478-85.

MEDICINA e MORALE



Recupero della legge naturale nella relazione medico paziente¹

III parte

Prof. Paolo Rossi

1.2. LE FONTI GRECO-ROMANE DELLA LEGGE NATURALE

18. L'idea che esista un diritto naturale anteriore alle determinazioni giuridiche positive si trova già nella cultura greca classica con la figura esemplare di Antigone, la figlia di Edipo. I suoi due fratelli, Eteocle e Polinice, si sono affrontati per il potere e si sono reciprocamente uccisi. Polinice, il ribelle, è condannato a rimanere insepolto e ad essere bruciato sul rogo. Ma Antigone, per adempiere al dovere della pietà verso il fratello morto, si appella contro il divieto di sepoltura pronunciato dal re Creonte, «alle leggi non scritte e immutabili».

*Creonte: E così, tu hai osato violare le mie leggi?
Antigone: Sì, perché non le ha proclamate Zeus
Né la Giustizia che abita con gli dèi di quaggiù;
Né l'uno né l'altra le hanno stabilite tra gli uomini.
Io non ritengo che i tuoi decreti siano tanto forti
Che tu, mortale, possa passare oltre
Alle leggi non scritte e immutabili degli dèi.*

*Esse esistono non da oggi né da ieri, ma da sempre:
Nessuno sa quando sono apparse.
Per il timore delle volontà di un uomo
Non dovevo rischiare che gli dèi mi punissero².*

19. Platone e Aristotele riprendono la distinzione operata dai sofisti tra le leggi che hanno origine in una convenzione, cioè una pura decisione positiva (*thesis*), e quelle che sono valide «per natura». Le prime non sono né eterne né valide in modo generale e non obbligano tutti. Le seconde obbligano tutti, sempre e dovunque³. Alcuni sofisti, come Càllicle del *Gorgia* di Platone, ricorrevano a questa distinzione per contestare la legittimità delle leggi istituite dalle città umane. A tali leggi opponevano la loro idea, stretta ed erronea, della natura, ridotta alla sola componente fisica. Così, contro l'uguaglianza politica e giuridica dei cittadini nella Città, sostenevano ciò che sembrava loro la più evidente

¹ COMMISSIONE TEOLOGICA INTERNAZIONALE. Alla ricerca di un'etica universale: nuovo sguardo sulla legge naturale. Il documento è stato approvato all'unanimità dalla Commissione nella sessione dell'1-6 dicembre 2008

² Sofocle, *Antigone*, v. 449-460 (ed. Pléiade, p. 584).

³ Cfr Aristotele, *Retorica*, I, XIII, 2 (1373 b 4-11): «La legge particolare (*nomos idios*) è quella che ogni gruppo di uomini determina in rapporto ai suoi membri, e questi tipi di leggi si dividono in legge non scritta e legge scritta. La legge comune (*nomos koinos*) è quella conforme alla natura (*kata physin*). Infatti c'è un giusto e un ingiusto, comuni per natura, che tutti riconoscono per una specie di divinazione, anche se non vi sia nessuna comunicazione o reciproca convenzione. Perciò si vede l'Antigone di Sofocle dichiarare che è giusto seppellire Polinice, la cui sepoltura è stata vietata, affermando che tale sepoltura è giusta, essendo conforme alla natura»; cfr anche *Etica a Nicomaco*, V, 10.



delle «leggi naturali»: il più forte deve spuntarla sul più debole⁴ (16).

20. Niente di questo in Platone e Aristotele. Essi non oppongono diritto naturale e leggi positive della Città. Sono convinti che le leggi della Città sono generalmente buone e costituiscono l'attuazione, più o meno riuscita, di un diritto naturale conforme alla natura delle cose. Per Platone il diritto naturale è un diritto ideale, una norma per i legislatori e per i cittadini, una regola che consente di fondare e di valutare le leggi positive⁵ (17). Per Aristotele questa norma suprema della moralità corrisponde alla realizzazione della forma essenziale della natura. È morale ciò che è naturale. Il diritto naturale è immutabile; il diritto positivo cambia secondo i popoli e le diverse epoche. Ma il diritto naturale non si colloca al di là del diritto positivo. Esso si incarna nel diritto positivo, che è l'applicazione dell'idea generale della giustizia alla vita sociale nella sua varietà.

21. Nello stoicismo la legge naturale diviene il concetto chiave di un'etica universalista. È buono e dev'essere compiuto ciò che corrisponde alla natura, compresa in un senso psico-biologico e insieme razionale. Ogni uomo, qualunque sia la nazione alla quale appartiene, deve integrarsi come una parte nel Tutto dell'universo. Deve vivere secondo la natura⁶. Questo imperativo presuppone che esista una legge eterna, un *Logos* divino, il quale è presente sia nel cosmo, che essa impregna di razionalità, sia nella ragione umana. Così, per Cicerone la legge è «la ragione suprema inserita nella natura che ci

comanda ciò che bisogna fare e ci proibisce il contrario». Natura e ragione costituiscono le due fonti della nostra conoscenza della legge etica fondamentale, che è di origine divina.

1.3. L'INSEGNAMENTO DELLA SACRA SCRITTURA

22. Il dono della Legge sul Sinai, di cui le «Dieci Parole» costituiscono il centro, è un elemento essenziale dell'esperienza religiosa di Israele. Questa Legge di alleanza comporta precetti etici fondamentali. Essi definiscono il modo in cui il popolo eletto deve rispondere con la santità della vita alla scelta di Dio: «Parla a tutta la comunità degli israeliti dicendo loro: "Siate santi, perché io, il Signore, vostro Dio, sono santo"» (Lv 19,2). Ma questi comportamenti etici valgono anche per gli altri popoli, tanto che Dio chiede conto alle nazioni straniere che violano la giustizia e il diritto. Infatti Dio aveva già stabilito nella persona di Noè un'alleanza con la totalità del genere umano, che implicava in particolare il rispetto della vita (Gn 9)⁷ (21). Più fondamentalmente, la creazione stessa appare come l'atto con cui Dio struttura l'insieme dell'universo dandogli una legge. «Lodino [gli astri] il nome del Signore, perché al suo comando sono stati creati. Li ha resi stabili per sempre; ha fissato un decreto che non passerà» (Sal 148,5-6). Tale obbedienza delle creature alla legge di Dio è un modello per gli esseri umani.

⁴ Cfr Platone, *Gorgia* (483 c-484 b) [Discorso di Callicle]: «La natura stessa dimostra che è giusto che il migliore abbia più del più debole, e il più potente più del più impotente. Essa manifesta in diverse circostanze che è bene così, sia negli altri esseri viventi sia in tutte le città e le razze degli uomini, e che il giusto è così determinato per il fatto che il più potente comanda al più debole e a una parte più grande. Infatti su quale idea del giusto si fondava Serse per fare guerra alla Grecia, o suo padre agli sciti? Si potrebbero citare molti esempi simili. Ma, mi pare, quelli hanno agito così secondo la natura del giusto e, per Zeus, secondo la legge della natura, e probabilmente non secondo quella istituita da noi; plasmando i migliori e i più forti tra noi, prendendoli fin dalla giovane età, come si farebbe con i leoni, seducendoli con i nostri sortilegi e stregandoli con i nostri incantesimi, li sottomettiamo a noi ripetendo loro che ciascuno dev'essere uguale agli altri, e che questo è il bello e il giusto. Ma se nasce un uomo dotato di una natura abbastanza potente, allora, liberandosi con una spallata di tutti questi ostacoli, facendoli a pezzi e sfuggendo loro, calpestando i nostri scritti, i nostri sortilegi, i nostri incantesimi e le nostre leggi che sono tutte senza eccezione contro natura, e alzandosi sopra di noi, ecco che lo schiavo si rivela nostro padrone, e allora appare in piena luce il giusto secondo la natura!».

⁵ Nel *Teeteto* (172 a-b), il Socrate di Platone spiega le nefaste conseguenze politiche della tesi relativista attribuita a Protagora, secondo la quale ogni uomo è misura della verità: «Dunque, anche in politica, bello e brutto, giusto e ingiusto, pio ed empio, tutto ciò che ogni città ritiene tale e legalmente decreta tale per sé, tutto questo in verità è tale per ciascuno [...]. Nelle questioni di giusto e ingiusto, di pio ed empio, si è d'accordo nel sostenere rigorosamente che nulla di questo è di natura né possiede la sua essenza in proprio; ma semplicemente ciò che sembra al gruppo diventa vero dal momento in cui sembra e fino a quando sembra».

⁶ Cfr, ad esempio, Seneca, *De vita beata*, VIII, 1: «Bisogna seguire la natura come guida; la ragione la osserva e la consulta. Quindi è la stessa cosa vivere felice e vivere secondo la natura».

⁷ Il giudaismo rabbinico si riferisce a sette imperativi morali che Dio ha dato a Noè per tutti gli uomini. Sono enumerati nel Talmud (*Sanhedrin* 56), 1) Non ti farai idoli. 2) Non ucciderai. 3) Non ruberai. 4) Non commetterai adulterio. 5) Non bestemmierai. 6) Non mangerai la carne di un animale vivo. 7) Stabilirai tribunali di giustizia per far rispettare i sei comandamenti precedenti. Mentre i 613 mitzot della Torah scritta e la loro interpretazione nella Torah orale riguardano soltanto gli ebrei, le leggi di Noè si rivolgono a tutti gli uomini.



23. Insieme ai testi che si riferiscono alla storia della salvezza, con i maggiori temi teologici dell'elezione, della promessa, della Legge e dell'alleanza, la Bibbia contiene anche una letteratura di sapienza che non tratta direttamente della storia nazionale di Israele, ma che si interessa del posto dell'uomo nel mondo. Essa sviluppa la convinzione che c'è un modo corretto, «sapiente», di fare le cose e di condurre la vita. L'essere umano deve impegnarsi a cercarlo e poi sforzarsi di metterlo in pratica. Questa sapienza non si trova sia nella storia sia nella natura e nella vita di tutti i giorni⁸ (22). In tale letteratura, la Sapienza è spesso presentata come una perfezione divina, talvolta ipostatizzata. Essa si manifesta in modo sorprendente nella creazione, di cui essa è «l'artefice» (Sap 7,21). L'armonia che regna tra le creature le rende testimonianza. Di tale sapienza che viene da Dio l'uomo è reso partecipe in diversi modi. Questa partecipazione è un dono di Dio, che bisogna chiedere nella preghiera: «Pregai e mi fu elargita la prudenza, implorai e venne a me lo spirito di sapienza» (Sap 7,7). Essa è ancora frutto dell'obbedienza alla Legge rivelata. Infatti la Torah è come l'incarnazione della sapienza. «Se desideri la sapienza, osserva i comandamenti e il Signore te la concederà. Il timore del Signore è sapienza e istruzione» (Sir 1,26-27). Ma la sapienza è anche il risultato di una sagace osservazione della natura e dei costumi umani al fine di scoprire la loro intelligibilità immanente e il loro valore esemplare (Prv 6,6-9): «Va' dalla formica, o pigro, guarda le sue abitudini e diventa saggio. Essa non ha né capo, né sorvegliante, né padrone, eppure d'estate si provvede il vitto, al tempo della mietitura accumula il cibo. Fino a quando, pigro, te ne starai a dormire? Quando ti scuoterai dal sonno?».

24. Nella pienezza dei tempi, Gesù Cristo ha predicato l'avvento del Regno come manifestazione dell'amore misericordioso di Dio, che si rende presente tra gli uomini attraverso la propria persona e chiede da parte loro una conversione e una libera risposta d'amore. Questa predicazione non è senza conseguenze sull'etica, sul modo di costruire il mondo e le relazioni umane. Nel suo insegnamento morale, del quale il discorso della montagna è un'ammirevole sintesi, Gesù riprende da parte sua la regola d'oro: «*Tutto quanto volete che gli uomini facciano a voi, anche voi fatelo a loro: questa infatti è la Legge e i Profeti*» (Mt 7,12). Questo precetto positivo completa la formulazione negativa della stessa regola nell'Antico Testamento: «Non fare a nessuno ciò che non vuoi che sia fatto a te» (Tb 4,15).

25. All'inizio della Lettera ai Romani, l'apostolo Paolo, con l'intento di manifestare la necessità universale della salvezza portata da Cristo, descrive la situazione religiosa e morale comune a tutti gli uomini. Egli afferma la possibilità di una conoscenza naturale di Dio: «*Ciò che di Dio si può conoscere è loro manifesto; Dio stesso lo ha manifestato a loro. Infatti le sue perfezioni invisibili, ossia la sua eterna potenza e divinità, vengono contemplate e comprese dalla creazione del mondo attraverso le opere da lui compiute*» (Rm 1,19-20) (Concilio Vaticano I, Costituzione dogmatica Dei Filius, c. 2. Cfr anche At 14,16-17): «*Egli, nelle generazioni passate, ha lasciato che ogni popolo seguisse la sua strada; ma non ha cessato di dar prova di sé benefilandovi, concedendovi dal cielo piogge e stagioni ricche di frutti, fornendovi di cibo e riempiendo di letizia i vostri cuori*». Ma tale conoscenza si è pervertita in idolatria. Ponendo sullo stesso piano giudei e pagani, san Paolo afferma l'esistenza di una legge morale non scritta, che è inscritta nei loro cuori⁹. Essa consente di discernere

⁸ La letteratura sapienziale si interessa della storia soprattutto in quanto essa fa apparire certe costanti relative al cammino che conduce l'uomo verso Dio. I sapienti non disprezzano le lezioni della storia e il loro valore di rivelazione divina (cfr Sir 44-51), ma hanno una viva coscienza del legame tra gli avvenimenti dipendenti da una coerenza che non è un avvenimento storico. Per comprendere questa identità all'interno della mutabilità e agire in modo responsabile in funzione di questa, la sapienza ricerca i principi e le leggi strutturali piuttosto che precise prospettive storiche. Facendo così, la letteratura sapienziale si concentra sulla protologia, cioè sulla creazione iniziale con ciò che essa implica. Infatti la protologia tenta di descrivere la coerenza che si trova dietro gli avvenimenti storici. È una condizione a priori che consente di mettere in ordine tutti gli avvenimenti storici possibili. La letteratura sapienziale cerca dunque di valorizzare le condizioni che rendono possibile la vita di tutti i giorni. La storia descrive questi elementi in modo successivo, la sapienza va al di là della storia verso una descrizione atemporale di ciò che costituisce la realtà al tempo della creazione, «all'inizio», quando gli esseri umani furono creati a immagine di Dio.

⁹ In Filone di Alessandria si trova l'idea secondo la quale Abramo, senza la Legge scritta, conduceva già «per natura» una vita conforme alla Legge. Cfr Filone di Alessandria, De Abrahamo, § 275-276 (Introduzione, traduzione e note di J. Gorez, «Les œuvres de Philon d'Alexandrie, 20», Paris, 1966, 132-135): «Mosè dice: Quest'uomo [Abramo] ha osservato la legge divina e tutti gli ordini divini (Gn 26,5). E non aveva ricevuto un insegnamento di testi scritti. Ma, spinto dalla natura — non scritta — pone il suo zelo nel seguire da vicino slanci sani e senza difetto».



da se stessi il bene e il male. «Quando i pagani, che non hanno la Legge, per natura agiscono secondo la Legge, essi, pur non avendo Legge, sono legge a se stessi. Essi dimostrano che quanto la Legge esige è scritto nei loro cuori, come risulta dalla testimonianza della loro coscienza e dai loro stessi ragionamenti, che ora li accusano, ora li difendono» (Rm 2,14-15). La conoscenza della legge però non basta da sé per condurre una vita giusta. (Rm 7,22-23): «Nel mio intimo io acconsento alla legge di Dio, ma nelle mie membra vedo un'altra legge, che combatte contro la legge della mia ragione (to nomo tou noos mou) e mi rende schiavo della legge del peccato che è nelle mie membra». Questi testi di san Paolo hanno avuto un'influenza determinante sulla riflessione cristiana relativa alla legge naturale.

1.4. GLI SVILUPPI DELLA TRADIZIONE CRISTIANA

26. Per i Padri della Chiesa il "sequi naturam" e la "sequela Christi" non si oppongono. Al contrario, essi adottano generalmente l'idea stoica secondo la quale la natura e la ragione ci indicano quali sono i nostri doveri morali. Seguirle è seguire il "Logos" personale, il Verbo di Dio. Infatti la dottrina della legge naturale fornisce una base per completare la morale biblica. Essa inoltre consente di spiegare perché i pagani, indipendentemente dalla rivelazione biblica, possiedono una concezione morale positiva. Questa è indicata loro dalla natura e corrisponde all'insegnamento della Rivelazione: «Da Dio sono la legge della natura e la legge della rivelazione, che fanno un tutt'uno» (Clemente di Alessandria, Stromata, I, c. 29, 182, 129).

Tuttavia i Padri della Chiesa non adottano puramente e semplicemente la dottrina stoica, ma la modificano e la sviluppano. Da una parte, l'antropologia di ispirazione biblica che vede l'uomo come "l'Imago Dei", la cui piena verità è manifestata in Cristo, vieta di ridurre la persona umana a un semplice elemento del cosmo: chiamata alla comunione con il Dio vivente, essa trascende il cosmo pur integrandosi in esso. D'altra parte, l'armonia della natura e della ragione non si fonda più sulla visione immanentista

di un cosmo panteista, ma sul comune riferimento alla sapienza trascendente del Creatore. Comportarsi in modo conforme alla ragione significa seguire gli orientamenti che Cristo, come "Logos" divino, ha depresso grazie ai "logoi spermatikoi" nella ragione umana. Agire contro la ragione è una colpa contro questi orientamenti. È molto significativa la definizione di sant'Agostino: «La legge eterna è la ragione divina o la volontà di Dio, che ordina di conservare l'ordine naturale e proibisce di turbarlo»¹⁰. Più precisamente, per sant'Agostino le norme della vita retta e della giustizia sono espresse nel Verbo di Dio, che le imprime poi nel cuore dell'uomo «alla maniera di un sigillo che da un anello passa alla cera, ma senza lasciare l'anello». Inoltre, nei Padri la legge naturale è ormai compresa nell'ambito di una storia della salvezza che conduce a distinguere diversi stati della natura (natura originale, natura decaduta, natura restaurata), nei quali la legge naturale si realizza in modi diversi. La dottrina patristica della legge naturale è stata trasmessa al Medioevo, insieme alla concezione, molto vicina, del «diritto delle genti (*ius gentium*)», secondo la quale esistono, fuori del diritto romano (*ius civile*), principi universali di diritto che regolano le relazioni tra i popoli e sono obbligatori per tutti.

27. Nel Medioevo la dottrina della legge naturale raggiunge una certa maturità e assume una forma «classica», che costituisce il sottofondo di tutte le discussioni ulteriori. Essa si caratterizza per quattro elementi. In primo luogo, in conformità con la natura del pensiero scolastico che cerca di raccogliere la verità dovunque si trovi, assume le riflessioni anteriori sulla legge naturale, pagane o cristiane, e tenta di proporle una sintesi. In secondo luogo, in conformità con la natura sistematica del pensiero scolastico, colloca la legge naturale in un quadro metafisico e teologico generale. La legge naturale è intesa come partecipazione della creatura razionale alla legge divina eterna, grazie alla quale entra in modo consapevole e libero nei disegni della Provvidenza. Non è un insieme chiuso e completo di norme morali, ma una fonte di ispirazione costante, presente e operante nelle diverse tappe dell'economia della salvezza. In terzo luogo, con la presa di coscienza della densità propria della natura, che

¹⁰ Agostino, s., Contra Faustum, XXII, c. 27 [PL 42, col. 418]: «Lex vero aeterna est ratio divina vel voluntas Dei, ordinem naturalem conservari iubens, perturbari vetans». Ad esempio, sant'Agostino condanna la menzogna, perché va direttamente contro la natura del linguaggio e la sua vocazione ad essere il segno del pensiero; cfr Enchiridion, VII, 22 [Corpus christianorum, series latina, 46, 62]: «La parola non è stata data agli uomini per ingannarsi reciprocamente, ma per portare bene i loro pensieri alla conoscenza degli altri. Servirsi della parola per ingannare e non per il suo fine normale è dunque un peccato»



è in parte legata alla riscoperta del pensiero di Aristotele, la dottrina scolastica della legge naturale considera l'ordine etico e politico come un ordine razionale, opera dell'intelligenza umana. Definisce per essa uno spazio di autonomia, una distinzione senza separazione, in rapporto all'ordine della rivelazione religiosa¹¹. Infine, agli occhi dei teologi e dei giuristi scolastici, la legge naturale costituisce un punto di riferimento e un criterio alla luce del quale essi valutano la legittimità delle leggi positive e dei costumi particolari.

1.5. EVOLUZIONI ULTERIORI

28. La storia moderna dell'idea della legge naturale si presenta per certi aspetti come un legittimo sviluppo dell'insegnamento della scolastica medievale in un contesto culturale più complesso, segnato in particolare da un senso più vivo della soggettività morale. Tra questi sviluppi, segnaliamo l'opera dei teologi spagnoli del XVI secolo che, alla maniera del domenicano Francesco de Vitoria, sono ricorsi alla legge naturale per contestare l'ideologia imperialista di alcuni Stati cristiani d'Europa e per difendere i diritti dei popoli non cristiani d'America. Infatti tali diritti sono inerenti alla natura umana e non dipendono dalla situazione concreta nei confronti della fede cristiana. L'idea di legge naturale ha inoltre consentito ai teologi spagnoli di porre le basi di un diritto internazionale, cioè di una norma universale che regoli le relazioni dei popoli e degli Stati tra loro.

29. Ma, per altri aspetti, nell'epoca moderna l'idea della legge naturale ha assunto orientamenti e for-

me che contribuiscono a renderla difficilmente accettabile oggi. Negli ultimi secoli del Medioevo, si è sviluppata nella scolastica una corrente volontarista, la cui egemonia culturale ha modificato profondamente l'idea di legge naturale. Il volontarismo si propone di valorizzare la trascendenza del soggetto libero in rapporto a tutti i condizionamenti. Contro il **naturalismo**, che tendeva ad assoggettare Dio alle leggi della natura, sottolinea unilateralmente l'assoluta libertà di Dio, con il rischio di comprometterne la sapienza e di renderne arbitrarie le decisioni. Inoltre, contro l'**intellettualismo**, sospettato di assoggettare la persona umana all'ordine del mondo, esalta una libertà di indifferenza intesa come puro potere di scegliere i contrari, con il rischio di staccare la persona dalle sue inclinazioni naturali e dal bene oggettivo¹².

30. Le conseguenze del volontarismo sulla dottrina della legge naturale sono numerose. Anzitutto, mentre in Tommaso d'Aquino la legge è intesa come opera di ragione ed espressione di una sapienza, il volontarismo conduce a legare la legge alla sola volontà, e ad una volontà staccata dal suo ordinamento intrinseco al bene. Allora tutta la forza della legge risiede nella sola volontà del legislatore. La legge è così espropriata della sua intelligibilità intrinseca. In tali condizioni, la morale si riduce all'obbedienza ai comandamenti, che manifestano la volontà del legislatore. Thomas Hobbes dichiarerà quindi: «È l'autorità e non la verità che fa la legge»¹³. L'uomo moderno, amante dell'autonomia, non poteva non insorgere contro una tale visione della legge. Poi, con il pretesto di preservare l'assoluta sovranità di Dio sulla natura, il volontarismo priva questa di ogni intelligibilità interna. La tesi

¹¹ San Tommaso d'Aquino distingue nettamente l'ordine politico naturale fondato sulla ragione e l'ordine religioso soprannaturale fondato sulla grazia della rivelazione. Egli si oppone ai filosofi musulmani ed ebrei medievali che attribuivano alla rivelazione religiosa un ruolo essenzialmente politico. Cfr *Quaestiones disputatae de veritate*, q. 12, a. 3, ad 11: «La società degli uomini, in quanto è ordinata al fine della vita eterna può conservarsi soltanto con la giustizia della fede, il cui principio è la profezia. [...] Ma poiché questo fine è soprannaturale, sia la sua giustizia ordinata a tale fine sia la profezia che è il suo principio saranno soprannaturali. Invece la giustizia con la quale è governata la società umana in ordine al bene civile, si può ottenere quanto basta con i principi del diritto naturale posti nell'uomo».

¹² Benedetto XVI, Discorso tenuto a Ratisbona in occasione dell'incontro con i rappresentanti del mondo della scienza (12 settembre 2006), in *AAS* 98 (2006) 733: «Alla fine del Medioevo si sono sviluppate nella teologia tendenze che hanno manifestato questa sintesi tra lo spirito greco e lo spirito cristiano. Di fronte a quello che è detto l'intellettualismo agostiniano e tomista, inizia con Duns Scoto la teoria del volontarismo che, nei suoi sviluppi ulteriori, ha condotto a dire che noi possiamo conoscere di Dio soltanto la sua voluntas ordinata. Al di là di questa, ci sarebbe la libertà di Dio, in virtù della quale egli avrebbe potuto creare e anche fare il contrario di ciò che ha fatto. Qui si stabiliscono posizioni che possono [...] tendere verso l'immagine di un Dio arbitrario, che non è più legato né al vero né al bene. La trascendenza e l'alterità di Dio sono poste così in alto che anche la nostra ragione e il nostro senso del vero e del bene non sono più un autentico specchio di Dio, le cui immense possibilità, dietro alle sue effettive decisioni, rimangono per noi eternamente inaccessibili e nascoste».

¹³ TH. Hobbes, *Leviathan*, Parte II, c. 26 (tr. F. Tricaud, Paris, 1971, 295, nota 81): «In una città costituita, l'interpretazione delle leggi di natura non dipende dai dottori, dagli scrittori che hanno trattato di filosofia morale, ma dall'autorità civile. Infatti le dottrine possono essere vere: ma è l'autorità, non la verità, che fa la legge».



della “*potentia Dei absoluta*”, secondo la quale Dio potrebbe agire indipendentemente dalla sua sapienza e dalla sua bontà, relativizza tutte le strutture intelligibili esistenti e indebolisce la conoscenza naturale che l'uomo ne può avere. La natura cessa di essere un criterio per conoscere la sapiente volontà di Dio: l'uomo può ricevere tale conoscenza soltanto da una rivelazione.

31. D'altra parte, parecchi fattori hanno condotto alla secolarizzazione della nozione di legge naturale. Tra questi, si può ricordare il crescente divorzio tra la fede e la ragione che caratterizza la fine del Medioevo, o ancora alcuni aspetti della Riforma¹⁴, ma soprattutto la volontà di superare i violenti conflitti religiosi che hanno insanguinato l'Europa all'alba dei tempi moderni. Si è giunti a voler fondare l'unità politica delle comunità umane mettendo tra parentesi la confessione religiosa. Ormai la dottrina della legge naturale prescinde da ogni rivelazione religiosa particolare, e dunque da ogni teologia confessante. Essa pretende di fondarsi unicamente sui lumi della ragione comune a tutti gli uomini e si presenta come la norma ultima nel campo secolare.

32. Inoltre, il razionalismo moderno pone l'esistenza di un ordine assoluto e normativo delle essenze intelligibili accessibile alla ragione e insieme relativizza il riferimento a Dio come fondamento ultimo della legge naturale. L'ordine necessario, eterno e immutabile delle essenze dev'essere certamente attualizzato dal Creatore, ma, si crede, possiede già in se stesso la sua coerenza e la sua razionalità. Il riferimento a Dio dev'essere dunque opzionale. La legge naturale si imporrebbe a tutti «*anche se Dio non esistesse (etsi Deus non daretur)*» (Hugo Grotius, *De iure belli et pacis*).

33. Il modello razionalista moderno della legge naturale è caratterizzato: 1) dalla credenza essenzialista in una natura umana immutabile e a-storica, di cui la ragione può cogliere perfettamente la definizione e le proprietà essenziali; 2) dal mettere tra parentesi la situazione concreta delle persone umane nella storia della salvezza, segnata dal peccato e dalla grazia, la cui influenza sulla conoscenza e sulla pratica della legge naturale è però decisiva; 3) dall'idea che è possibile per la ragione dedurre “*a priori*” i precetti della legge naturale a partire dalla definizione dell'essenza dell'essere umano; 4) dalla massima estensione data ai principi così dedotti, tanto che la legge naturale appare come un codice di leggi già fatte che regola la quasi-totalità dei comportamenti. Questa tendenza a estendere il campo delle determinazioni della legge naturale è stata all'origine di una grave crisi quando, in particolare con il progresso delle scienze umane, il pensiero occidentale ha preso maggiormente coscienza della storicità delle istituzioni umane e della relatività culturale di numerosi comportamenti che a volte si giustificavano richiamandosi all'evidenza della legge naturale. Questo scarto tra una teoria massimalista e la complessità dei dati empirici spiega in parte la disaffezione per l'idea stessa di legge naturale. Perché la nozione di legge naturale possa servire all'elaborazione di un'etica universale in una società secolarizzata e pluralista come la nostra, bisogna dunque evitare di presentarla nella forma rigida che ha assunto, in particolare nel razionalismo moderno.

(continua)

¹⁴ La posizione dei Riformatori di fronte alla legge naturale non è monolitica. Più di Martin Lutero, Giovanni Calvino, fondandosi su san Paolo, riconosce l'esistenza della legge naturale come norma etica, anche se è radicalmente incapace di giustificare l'uomo. «È una cosa volgare che l'uomo sia sufficientemente istruito nella retta regola del vivere bene da quella legge naturale di cui parla l'Apostolo [...]. Il fine della legge naturale è di rendere l'uomo inescusabile; perciò la possiamo definire propriamente così: è un sentimento della coscienza, con cui essa distingue sufficientemente tra il bene e il male, per togliere all'uomo la copertura dell'ignoranza, in quanto è rimproverato dalla sua stessa testimonianza» (L'Istituzione cristiana, libro II, c. 2, 22). Nei tre secoli successivi alla Riforma, per i protestanti la legge naturale è servita da fondamento alla giurisprudenza. Soltanto con la secolarizzazione della legge naturale, nel XIX secolo, la teologia protestante ne ha preso le distanze. Solamente a partire da tale epoca, si manifesta dunque l'opposizione delle opinioni cattolica e protestante sulla questione della legge naturale. Ma oggi l'etica protestante sembra manifestare un nuovo interesse per questa nozione.

Con la gentile collaborazione di:

Redazione di testi, grafica,
elaborazione di immagini,
advertising e multimedialità:

Studio27 rende visibili le tue idee.



Studio27
Progetto Editoriale

Editoria, Grafica e Pubblicità

www.studio27snc.it - Via Beltrami, 2b Novara 348 0424705