

Medicina Italia

Internal
and
Emergency
Medicine

118 e Ictus

Lucia DE VITO*, Carlo NOZZOLI**

*Struttura Multidisciplinare Complessa 118-Firenze Soccorso, **Dipartimento Emergenza e Accettazione e medicina e Chirurgia Generale e d'Urgenza Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze

L'ictus, patologia dell'età adulta tra le più frequenti nel mondo occidentale, è responsabile non solo di un'elevata mortalità, ma rappresenta anche la prima causa di disabilità per l'elevata incidenza di esiti invalidanti, spesso gravissimi, nei sopravvissuti.

Negli ultimi anni, numerose sono state le novità in campo diagnostico ma soprattutto terapeutico, per quanto attiene alla fase acuta dell'ictus ischemico. Per molti anni, infatti, abbiamo assistito a una sorta di impotenza di fronte al paziente con ictus; gli interventi possibili rientravano nella categoria delle terapie di supporto e di quelle per la prevenzione delle complicanze e del loro trattamento. Tutta diversa è stata la storia del trattamento della fase acuta dell'infarto miocardico con la trombolisi prima e, successivamente, anche con l'angioplastica primaria. Queste terapie hanno condizionato grandi sforzi organizzativi sia per l'emergenza territoriale che per i pronto soccorsi ospedalieri, in quanto il fattore tempo era ed è fondamentale per l'attuazione delle terapie ottimali.

La possibilità di eseguire terapie trombolitiche, sia pure in una casistica selezionata per condizioni neurologiche e controindicazioni, ha aperto nuove frontiere nella terapia dell'ictus ischemico. Infatti, i protocolli di intervento prevedono la possibilità di eseguire nelle prime tre ore la trombolisi sistemica e, successivamente, fino a sei ore per il circolo anteriore e fino a dodici per il posteriore, la trombolisi locale. Inoltre bisogna ricordare la possibilità della tromboendar-

teriectomia in fase acuta per le stenosi critiche carotidee.

Queste recenti e crescenti evidenze della consistente riduzione della mortalità e disabilità, a seguito di precoce puntualizzazione diagnostica e interventi terapeutici tempestivi, hanno indubbiamente determinato, nei settori di attività dell'emergenza-urgenza sia territoriale che ospedaliera, un enorme interesse. Il fattore tempo, con il quale abbiamo combattuto a livello organizzativo per la problematica infarto miocardico acuto, sia relativamente all'approccio farmacologico (trombolisi) sia a quello dell'interventistica cardiologica (angioplastica primaria), diventa cruciale infatti anche per l'ictus. Risulta quindi fondamentale il precoce riconoscimento dei sintomi con una sensibilizzazione spiccata della popolazione così come è stato fatto per il dolore toracico. Dal riconoscimento precoce dei sintomi neurologici si deve passare all'immediato allerta dell'emergenza territoriale e da qui all'ospedale di competenza, per capacità diagnostiche e terapeutiche. Infatti, l'aumentata consapevolezza di poter incidere positivamente in termini di riduzione della mortalità e disabilità, ha innescato processi di integrazione e organizzazione dei percorsi terapeutico/assistenziali, percorsi di condivisione di approcci (sia professionali che gestionali) e flussi di informazioni e comunicazione, catalizzati dalla condivisione delle aspettative di risultato.

Diversamente da altri processi patologici a insorgenza acuta, la comparsa di sintomatologia neurologica, nella quasi totalità dei casi, induce una

richiesta di soccorso al numero unico nazionale per le emergenze sanitarie 118, riducendosi così a una quota realmente minimale il numero di soggetti che accede direttamente al pronto soccorso/DEA.

La ricezione della richiesta di soccorso rappresenta il primo elemento fondamentale della rete dell'emergenza per l'ictus: l'intervista telefonica, focalizzata di norma sulla raccolta di elementi suggestivi di compromissione delle funzioni vitali in atto, peraltro non infrequenti in caso di ictus, mette in evidenza con facilità la comparsa improvvisa di segni e/o sintomi neurologici (disturbo del linguaggio, paresi, disturbi della sensibilità). Acquisiti gli elementi informativi necessari, l'operatore di ricezione della Centrale Operativa 118 dovrà attribuire all'evento una corretta codifica di criticità, parametrando le caratteristiche della chiamata con la risposta assistenziale teorica.

Dall'attribuzione del codice di criticità (ai sensi del DM 15/05/1992 rosso = molto critico, soprattutto in caso di compromissione delle funzioni vitali in atto; giallo = mediamente critico; verde = poco critico; bianco = non critico) e dal riconoscimento del trattarsi di patologia di origine neurologica, deriva l'attivazione dell'intervento vero e proprio con l'invio di un mezzo di soccorso con equipaggio adeguato alla criticità assegnata.

I professionisti sanitari intervenuti sul luogo dell'evento, effettuano a domicilio una prima, rapida valutazione clinica dello stato fisico e patologico del paziente. È opportuno, in fase preospedaliera, limitarsi a:

- monitorare i parametri vitali (ABC, parametri vitali, *Glasgow Coma Scale*, *Cincinnati Prehospital Stroke Scale*) e supportare, se necessario, le funzioni vitali, escludendo condizioni che mettano a rischio la sopravvivenza del paziente;
- evitare di ridurre la pressione arteriosa, tranne nei casi in cui i valori superino 220 mmHg di pressione sistolica e 140 mmHg di pressione diastolica; non infondere glucosata, se non in caso di ipoglicemia; non

infondere antiedemigeni osmotici (ad es., mannitolo); non somministrare sedativi o altri psicofarmaci; non infondere liquidi in quantità eccessiva;

- raccogliere e registrare dati anamnestici del paziente, caratteristiche dell'evento occorso (sintomi d'esordio), ora di comparsa dei sintomi: quest'ultima risulta fondamentale per poter accedere a terapie di riperfusione cerebrale che, come detto, sono tempo correlate;
- scegliere l'ospedale di destinazione adeguato, in relazione alle esigenze diagnostiche e alle possibilità terapeutiche, che è opportuno preallertare in maniera da guadagnare tempo prezioso relativamente a quanto precisato al punto precedente;
- inviare il paziente al presidio ospedaliero di destinazione, garantendo *in itinere* la presenza di professionalità adeguate alla criticità. L'ospedalizzazione, infatti, si rende pressoché sempre necessaria per la puntualizzazione diagnostica.

In altri termini, gli obiettivi del sistema di emergenza sanitaria territoriale risultano il riconoscimento precoce di "ictus potenziali" e la scelta dell'ospedale di destinazione adeguato alle condizioni del paziente, per garantire la tempestività diagnostica, indispensabile per l'individuazione dell'ottimale percorso terapeutico assistenziale e per rendere possibili interventi di rivascolarizzazione farmacologica, adeguata terapia neurochirurgica e/o di neuroradiologia interventistica. Il tutto deve avvenire tenendo conto che il sistema ospedaliero deve essere un sistema in rete che consenta di utilizzare al meglio le risorse organizzative e tecnologiche di ogni ospedale. Ancora molta strada deve essere comunque fatta per sensibilizzare tutto il sistema dal paziente all'ospedale, passando attraverso il 118, sulla necessità di ottimizzare i percorsi in funzione delle nuove possibilità terapeutiche e quindi sull'ottimizzazione della diagnosi e dei tempi di intervento.

Scompenso cardiaco acuto: percorsi assistenziali tra Ospedale e Territorio

Paolo BELLIS

Direttore S.C. di Medicina Interna, Medicina d'Urgenza e Pronto Soccorso, P.O. Loreto Mare – ASL Napoli 1

Nel 2000 lo Studio TEMISTOCLE ha fornito alla comunità scientifica internazionale un quadro molto dettagliato della realtà assistenziale ospedaliera per lo scompenso cardiaco (SC). In particolare fu possibile stabilire, con la schiacciante evidenza dei grandi numeri, che la quasi totalità dei ricoveri per scompenso cardiaco avveniva con procedure di urgenza, che poco meno della metà dei pazienti andava incontro a nuovo ricovero nei sei mesi successivi alla dimissione, e che la distribuzione dei pazienti tra le UUOO di Cardiologia e Medicina Interna era indipendente dalla gravità clinica e/o emodinamica, tanto che gli eventi avversi (morte e ri-ospedalizzazione) risultarono quantitativamente sovrapponibili nelle due popolazioni, mentre era condizionata dall'età (e dal sesso) dei pazienti e, in parte, dalla cardiopatia di base.

Nell'esperienza quotidiana del medico ospedaliero, insomma, allo scadere del millennio, lo SC era una sindrome caratterizzata da un susseguirsi di episodi acuti, da piuttosto gravi a gravissimi, abbastanza ravvicinati nel tempo, spesso dipendenti da cattiva aderenza alla terapia o a norme dietetiche, il cui trattamento, quasi sempre esclusivamente farmacologico, non riusciva a modificare sostanzialmente la prognosi a breve termine.

Da allora diversi eventi hanno profondamente modificato l'approccio allo SC acuto. La capillare diffusione delle conoscenze sul problema SC, riconosciuto, non solo dalla comunità medica, come uno dei più gravi e diffusi mali del nostro tempo, ha comportato, come immediata conseguenza, una maggiore aderenza, da parte dei medici e dei pazienti, alle direttive delle linee guida internazionali. Alcuni nuovi farmaci emodinamicamente attivi sono stati introdotti in terapia, mentre l'evoluzione tecnologica delle apparecchiature ha reso possibile l'esecuzione in modo non invasivo, a basso costo e con modesto addestramento degli operatori, anche nelle fasi di primo soccorso all'esterno dell'ospedale di terapie non farmacologiche di sicura efficacia, come la ventilazione polmonare (NIVP). È stata, inoltre, ottenuta la piena dimostrazione di efficacia, *quoad vitam* e *quoad functionem*, di devices cardiaci (ICD, elettrostimolazione biventricolare), usciti dalla fase sperimentale e utilizzati con indicazioni sempre più ampie. Infine, ma non meno importante, una certa standardizzazione delle procedure di primo soccorso si è resa possibile, grazie alla ormai consolidata abitudine, da parte della popolazione, a utilizzare il sistema di urgenze territoriali, tramite chiamata al 118.

In altre parole, mentre da una parte il progresso tecnologico e l'evoluzione delle conoscenze consente un approccio allo SC acuto diversificato, a seconda del tipo di alterazione fisiopatologica di base e della gravità del quadro clinico, l'organizzazione dell'emergenza, ormai abbastanza evoluta, in modo grossolanamente uniforme sul territorio nazionale, permette di formulare percorsi assistenziali extra- e intra-ospedalieri diversi per tipo e intensità di cure, in rapporto alle modalità di presentazione.

Nello SC acuto *de novo* la cardiopatia che determina la turba emodinamica è anch'essa insorta acutamente: il rischio di evoluzione rapidamente fatale può essere anche indipendente dalla compromissione di pompa. Questi pazienti vanno immediatamente avviati a ricovero e, contemporaneamente alla adozione di misure terapeutiche indirizzate a stabilizzare l'emodinamica, è necessario avviare procedure diagnostiche per definire la natura e il grado della affezione di base (Fig. 1).

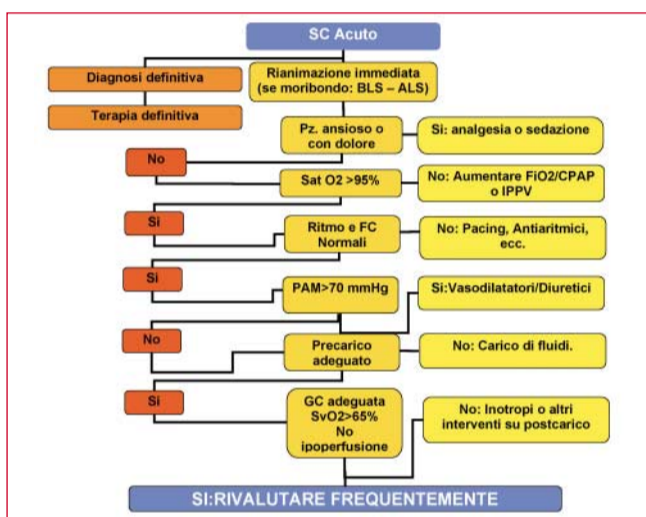


Fig. 1. Modificato da Nieminen MS et al.

Quasi sempre il paziente ha bisogno di cure e/o osservazione intensiva almeno per le prime 24 ore.

Nei pazienti con SC cronico riacutizzato l'intensità e la tempestività delle cure può essere graduata sulla base della valutazione dell'impegno emodinamico. L'alterazione dei parametri vitali rappresenta un marker sensibile e affidabile della severità dell'impegno emodinamico (FC > 120 bpm, FR > 24 arpm, PAS < 90, SatO₂ < 90%) e assume un ruolo fondamentale per il triage in fase critica.

Il ricovero immediato si disporrà solo in caso di sintomatologia rapidamente evolutiva e/o grave distress respiratorio e/o edema polmonare acuto (EPA) o in presenza di aritmia insorta *de novo* con compromissione emodinamica.

Nel caso in cui i segni di congestione e/o di ipoperfusione siano meno gravi, ma in ogni caso presenti, nonostante la terapia, soprattutto quando si associno squilibri idroelettrolitici, insufficienza renale e/o epatica, peggioramento acuto di comorbidità note, il ricovero si impone, con un livello di priorità tanto maggiore quanto più severi o evolutivi sono i sintomi e i segni clinici.

In fase di primo inquadramento, a causa delle peculiarità fisiopatologiche, di evoluzione e di trattamento, andrebbero individuati e, per quanto possibile, diagnosticamente definiti i pazienti con SC secon-

dario a patologie di altri organi o apparati: cardiopatia polmonare acuta o cronica e SC da alta gittata (tireotossicosi, febbre, anemia, Morbo di Paget, etc.).

La presenza di situazioni o co-patologie capaci di interferire con l'apporto, l'assorbimento, il trasporto o il fabbisogno di ossigeno deve, in ogni caso, essere riconosciuta e, ove possibile, corretta con la massima tempestività.

Gli obiettivi terapeutici nello SC acuto sono essenzialmente rappresentati dalla riduzione della mortalità intra-ospedaliera e delle complicanze precoci (espresse come durata della degenza, in particolare nell'area di terapia intensiva). Obiettivi meno immediati, ma non meno importanti e, forse, più difficili da conseguire, sono rappresentati dalla riduzione della mortalità post-dimissione, a breve e a medio termine, e dall'allungamento dei tempi di ri-ospedalizzazione.

La strategia di approccio terapeutico si sviluppa, pertanto, in due fasi, non sempre cronologicamente distinte tra loro: fase di stabilizzazione e fase di implementazione.

Nella fase di stabilizzazione, che è in ogni caso la prima, l'azione deve essere diretta al miglioramento della sintomatologia e al riequilibrio emodinamico.

Il ridotto apporto di ossigeno, per effetto combinato della congestione polmonare e della ipoperfusione periferica, rappresenta l'alterazione fisiopatologica fondamentale e condiziona sia la gravità dei sintomi sia la severità della prognosi. La monitorizzazione della saturimetria è possibile con tecnica incoerente, con apparecchi di piccolo ingombro e facile utilizzo, affidabili e di basso costo: utilissima per l'immediatezza dell'informazione e per valutare l'evoluzione nel tempo del parametro, non può, però, sostituire una emogasanalisi arteriosa, che, attraverso la lettura della PCO₂ e della PO₂, della concentrazione di idrogenioni e bicarbonati e degli elettroliti e, negli apparecchi di ultima generazione, anche dei lattati, consente una completa qualificazione del tipo e dell'entità dello squilibrio metabolico e della sofferenza tissutale.

L'ossigeno deve essere somministrato alle dosi e con le modalità appropriate per correggere efficacemente e tempestivamente l'ipossia, che sistematicamente caratterizza il quadro clinico: nelle forme meno gravi a mezzo maschera Venturi, che consenta un significativo incremento della FiO₂; in forme di SC più grave sarà consigliabile avvalersi di tecniche di ventilazione polmonare non invasiva (CPAP) a mezzo maschera facciale o casco; nelle forme molto avanzate sarà necessario ricorrere a intubazione orotracheale e a ventilazione assistita dopo sedazione del paziente.

L'uso della morfina, che pure deprime i centri del respiro, può risultare vantaggioso per l'azione sulla permeabilità capillare, che ha l'effetto di migliorare gli scambi a livello della membrana alveolo capillare: la sedazione del paziente consegue, inoltre, l'effetto di ridurre i consumi di O₂.

Le condizioni di congestione e di ipoperfusione, che, variamente presenti nel singolo paziente, consentono di definire quattro situazioni emodinamiche fondamentali (Fig. 2), devono essere corrette attraverso l'uso intelligente di farmaci in grado di agire su una o più delle tre componenti dell'azione cardiaca: la contrattilità, il pre- e il post-carico (Fig. 3).

In linea di massima la monitorizzazione emodinamica nel paziente con SC acuto non è quasi mai necessaria: un'accurata valutazione clinica è generalmente sufficiente sufficiente per la diagnosi e per il monitoraggio della terapia, almeno nella fase di stabilizzazione (Fig. 4).

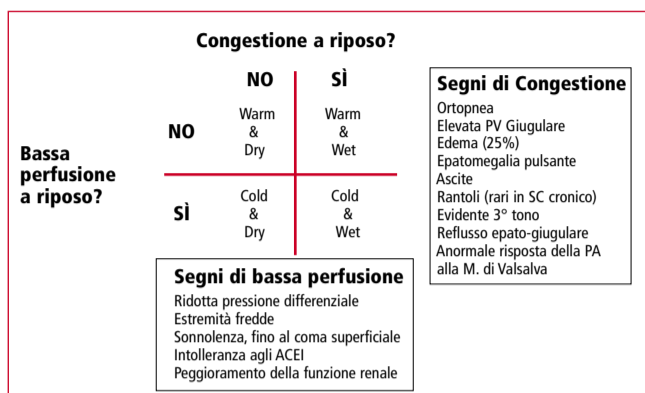


Fig. 2. Modificato da Nohria A et al.

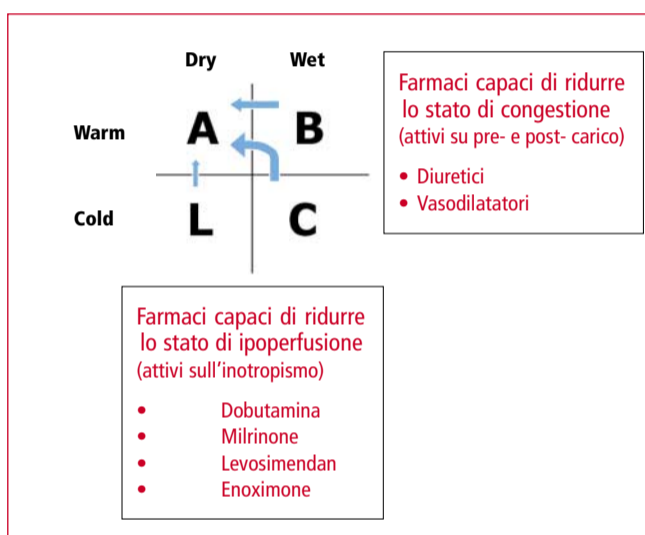


Fig. 3. Modificato da Stevenson LW

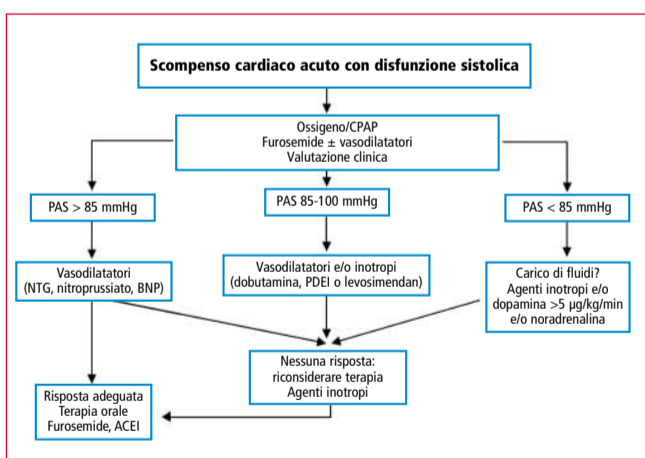


Fig. 4 Modificato da Nieminen MS et al.

Appare, peraltro, ragionevole ricorrere alla monitorizzazione della pressione arteriosa polmonare (PAP) in quei pazienti con sintomi refrattari o recidivanti, nonostante la terapia condotta sulla scorta del monitoraggio clinico.

Deve essere, inoltre, tenuto ben presente che il miglioramento dello stato emodinamico deve essere ottenuto senza che si determinino cadute critiche della pressione di perfusione coronarica e conseguente danno cellulare miocardico (fino alla necrosi), danno renale ingravescente (soprattutto determinato dall'uso intensivo di diuretici) e aritmie, che, oltre che potenzialmente mortali, sono in grado di influenzare negativamente la funzione e la vitalità del miocardio. Questo obiettivo è difficile da raggiungere, soprattutto nei casi più gravi e nelle fasi più avanzate di malattia, quando il riequilibrio si ottiene, in genere, sempre con uno scadimento della situazione emodinamica e delle condizioni generali del paziente, per cui, di fatto, il decadimento medio della funzione ventricolare sinistra appare fortemente condizionato dalla numerosità e dalla gravità delle riacutizzazioni (Fig. 5).

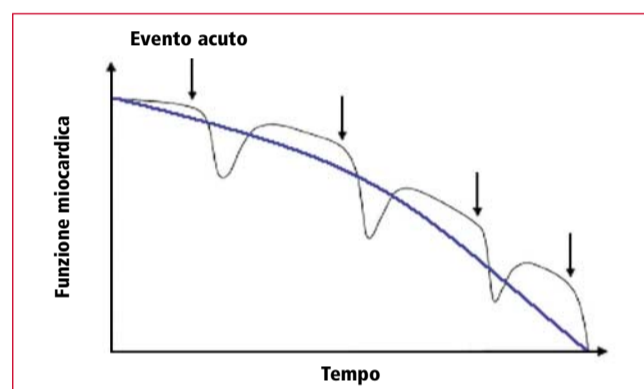


Fig. 5 Modificato da Gheorghide et al.

Queste considerazioni verosimilmente giustificano il fatto che la PAP in corso di ospedalizzazione, ancorché gravata da complicanze di tipo infettivo che ne limitano grandemente i vantaggi, è associata con una significativa riduzione del numero di ricoveri recidivanti dopo la dimissione.

In questa chiave di lettura grande interesse e molte speranze suscitano nuovi sistemi di monitoraggio non invasivi, basati su cardiografia e pletismografia a impedenza, in grado di fornire e monitorizzare in molti casi il valore della gettata cardiaca e delle resistenze arteriose.

Quando il paziente si dimostra refrattario alla terapia medica devono essere prese in esame volta a volta, a seconda dei casi, l'ultrafiltrazione, la cardiologia interventistica (angioplastica coronarica, contropulsazione aortica), l'utilizzo di devices (ICD, PM biventricolari) e, infine, la chirurgia cardiaca valvolare (riparativa o sostitutiva) o il trapianto di cuore.

Pazienti con tali livelli di complessità devono essere assistiti in Centri di Alta Qualificazione specialistica per il conseguimento dei migliori risultati possibili.

Quando la stabilizzazione emodinamica viene, in un modo o nell'altro, ottenuta, deve essere implementata una terapia ottimale, dando la preferenza a quei farmaci e presidi (ACE-i, betabloccanti, antiandrogenici, ICD, ecc.), che hanno dimostrato di avere effetti positivi sulla sopravvivenza e sulla qualità della vita.

Tutto l'intero percorso assistenziale, dalla crisi iniziale alla dimissione dall'ospedale può essere schematizzato in diagrammi di flusso come nella Figura 6.

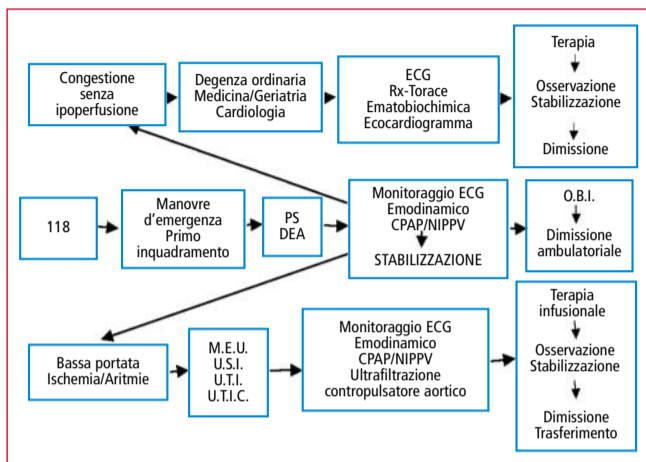


Fig. 6 Modificato da "Il percorso assistenziale del paziente con scompenso cardiaco"

Il momento della dimissione dall'ospedale è uno dei più critici nel *disease management* (DM) dello SC acuto: il paziente esce da un'esperienza soggettiva che, nella grandissima parte dei casi, si può definire psicologicamente devastante, in condizioni emodinamiche che, per quanto stabilizzate da almeno 24-72 ore, a seconda dei casi, sono, come visto sopra, quasi sempre peggiori di quanto fossero prima del ricovero.

I percorsi assistenziali della fase post-ricovero risentono fortemente delle realtà organizzative locali: numerosi modelli alternativi di DM sono stati proposti, con convincenti evidenze di risultati positivi, sia in termini di sopravvivenza, che di qualità di vita. Dalla analisi della vasta letteratura sull'argomento risulta impossibile enunciare regole che abbiano validità generale, ma è possibile fare considerazioni, che possono essere tradotte in linee di comportamento generali di quasi sicura efficacia.

Una delle misure che ha rivelato avere impatto maggiore in termini di miglioramento della qualità di vita, espressa soprattutto come riduzione dei ricoveri ripetuti, è un'adeguata informazione/formazione del paziente.

Il paziente deve essere educato a riconoscere i segni precoci di riacutizzazione, deve comprendere l'effetto e i rischi dei farmaci che assume, deve conoscere i vantaggi che gli deriveranno da una alimentazione appropriata e da abitudini di vita congrue, deve essere addestrato al controllo quotidiano del peso corporeo e anche all'autogestione della terapia diuretica.

Inevitabilmente un processo così complesso e di lunga durata deve coinvolgere diversi operatori sanitari, medici e non, ed eventualmente avvalersi del supporto di pubblicazioni o filmati.

Senza voler entrare nel merito dei programmi educazionali più articolati e complessi, che richiedono una organizzazione finalizzata, le figure che non possono assolutamente rimanere estranee a questo processo di *counseling* sono l'infermiere dell'UO di degenza, il medico che dimette il paziente e il medico curante. Mentre il raccordo tra le prime due figure è istituzionale e non determina, in genere, problemi, quello con il medico di famiglia è meno immediato e talvolta manca del tutto.

Un'opportunità viene offerta dal fatto che in Italia la quasi totalità dei medici di famiglia convenzionati con il SSN utilizza oggi il computer per la gestione dell'attività assistenziale: questo favorisce l'adozione di modelli uniformi di comportamento e facilita lo scam-

bio di informazioni con le istituzioni e le strutture di ricovero.

Alla luce dei sicuri vantaggi offerti dall'attività fisica, programmi di riabilitazione più o meno intensi, residenziali o ambulatoriali, possono essere presi in esame, caso per caso, a seconda dell'età, delle condizioni emodinamiche, delle strutture organizzative presenti localmente, ecc. Sulla base dell'esperienza personale e di molte altre riportate in letteratura, ritengo utile che il paziente dimesso dopo un episodio di SC acuto sia sottoposto a visite periodiche di controllo programmate, con l'obiettivo di verificare l'aderenza del paziente alla terapia e valutarne l'efficacia, effettuare un monitoraggio dei segni clinici, strumentali ed ematochimici di instabilità e eventualmente adottare le opportune contromisure terapeutiche.

Nel nostro ambulatorio dedicato per i pazienti con SC dimessi dopo un episodio acuto abbiamo ottenuto una significativa riduzione della mortalità a un anno, quasi un dimezzamento delle recidive di ricovero e un miglioramento della classe funzionale in 88/141 pazienti.

Un approccio articolato, sinergico, programmato, ai molteplici problemi, che, uno dopo l'altro, si presentano nell'assistenza al paziente con SC acuto, rappresenta, per sé, un presidio fondamentale nella lotta contro la malattia. Presupposto irrinunciabile per il conseguimento di risultati di rilievo è che tutti gli operatori, medici e non, tengano, in ogni momento, ben presente il valore aggiunto rappresentato dall'agire lungo percorsi condivisi, predeterminati e pensati per ottimizzare l'efficacia e l'efficienza dell'intero processo assistenziale, e che tale convinzione venga da ciascuno trasmessa al malato. Quando, infatti, si riesca a ottenere che il paziente, sentendo di essere al centro di un sistema organizzativo, trasferisca su questo la stima e la fiducia, che, di solito, vengono attribuite a un singolo professionista, l'apporto della sua partecipazione attiva permette di conseguire i vantaggi maggiori.

Bibliografia essenziale

1. Nieminen MS, Böhm M, Cowie MR et al; Task Force sullo Scompenso Cardiaco acuto della Società Europea di Cardiologia (2005) Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure. *Ital Heart J Suppl* 6:218-256
2. Pelosi P, Severgnini P, Aspesi M et al (2003) Non-invasive ventilation delivered by conventional interfaces and helmet in the emergency department. *Eur J Emerg Med* 10:79-86
3. Nohria A, Mielniczuk LM, Stevenson LW (2005) Evaluation and monitoring of patients with acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol* 96[Suppl]:32G-40G
4. Stevenson LW (2005) Design of therapy for advanced heart failure. *Eur J Heart Fail* 7:323-331
5. Gheorghide M, De Luca L, Fonarow GC et al (2005) Pathophysiologic targets in the early phase of acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol* 96[Suppl]:11G-17G
6. Binanay C, Califf RM, Hasselblad V, O'Connor CM, Shah MR, Sopko G, Stevenson LW, Francis GS, Leier CV, Miller LW; ESCAPE Investigators and ESCAPE Study Coordinators (2005) Evaluation study of congestive heart failure and pulmonary artery catheterization effectiveness: the ESCAPE trial. *JAMA* 294:1625-1633
7. - (2006) Il percorso assistenziale del paziente con scompenso cardiaco. *G Ital Cardiol* 7:383-432
8. Krumholz HM, Baker DW, Ashton CM et al (2000) Evaluating quality of care for patients with heart failure. *Circulation* 101:e122-e140
9. Di Lenarda A, Scherillo M, Maggioni AP et al (2003) Current presentation and management of heart failure in cardiology and internal medicine hospital units: a tale of two worlds - the TEMISTOCLE study. *Am Heart J* 146:E12

Valvulopatie da farmaci

F. LAPI*, A. VANNACCI*, E. CECCHI**, M. MOSCHINI*, M. DI PIRRO*, G. BANCHELLI*, L. SARTIANI*, E. CERBAI*, A. MUGELLI*

*Dipartimento di Farmacologia Preclinica e Clinica, Università degli Studi di Firenze

**U.O. di Emergenza ed Accettazione, ASL 4 (Prato), e Sistema Regionale di Farmacovigilanza, Area Vasta Centro, Firenze (www.farmacovigilanza.toscana.it)

Introduzione

Negli ultimi anni si è verificato un crescente interesse per l'associazione tra valvulopatie cardiache ed utilizzo di farmaci dopamino agonisti. E' ben noto come alcuni farmaci anoressizzanti (fenfluramina, dexfenfluramina), attivi sul sistema serotoninergico, siano stati ritirati dal commercio in quanto responsabili di disfunzioni valvolari [1].

Relativamente a questa problematica clinica, alcuni recenti studi pubblicati sul *New England Journal of Medicine* (NEJM) [2, 3], hanno mostrato come i farmaci antiparkinson di natura ergolinica (cabergolina e pergolide) possano essere anch'essi causa di un aumento del rischio di valvulopatie, rispetto ai derivati dopaminergici non ergolinici (pramipexolo e lisuride). In questo contesto, l'Agenzia Regolatoria australiana per il controllo dei medicinali (ADRAC), nel 2002 aveva già evidenziato, in relazione al monitoraggio della segnalazione spontanea di sospetta reazione avversa a farmaco (ADR), il rischio di complicazioni fibrotiche a carico del pericardio, nonché a livello pleurico e retroperitoneale, nei soggetti esposti a cabergolina [4]. Questo *alert* è stato tradotto e pubblicato sul sito di Farmacovigilanza (FV) della Regione Toscana (www.farmacovigilanza.toscana.it). I due studi del NEJM hanno portato l'FDA alla pubblicazione di un'informativa per la salute pubblica, al fine di favorire un uso più razionale delle specialità contenenti pergolide come principio attivo [5]. Analoga informativa sull'uso di cabergolina è stata emanata dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) [6].

Inquadramento del problema ed epidemiologia

Nel decennio scorso, Jick e collaboratori, considerando alcuni *end points* clinici (sintomatologia o disordini associati ad insufficienza valvolare identificati e verificati con ecocardiografia) avevano dimostrato come l'assunzione di farmaci anoressizzanti quali fenfluramina e dexfenfluramina (soprattutto se usate per più di 4 mesi), determinassero un aumento del rischio di fibrosi valvolare: l'ispessimento dei lembi risultava infatti responsabile di disfunzioni valvolari, come insufficienza aortica, mitralica e tricuspida [1]. Il meccanismo biologico alla base di questo problema clinico è stato individuato nell'azione agonista di fenfluramina e dexfenfluramina sui recettori serotoninergici 5-HT_{2B}. Negli anni successivi, una simile problematica è stata documentata anche tra i soggetti trattati per cefalea con metisergide o diidroergotamina, molecole con attività agonista su questo sottotipo recettoriale. A supporto del nesso causale, una serie di evidenze sperimentali dimostrano che la stimolazione dei recettori 5-HT_{2B} aumenta la mitogenesi e, quindi, la proliferazione cellulare di miofibroblasti umani [7, 8]. Questo bagaglio preclinico e clinico ci permette di comprendere perché farmaci antiparkinson con affinità per i recettori 5-HT_{2B}, pergolide e cabergolina, possano essere causa di disfunzione valvolare, mentre altre molecole come la lisuride (che associa l'attività dopamino-agonista a quella su sottotipi recettoriali di tipo serotoninergico 5-HT_{2A/C} ma non sui 5-



HT_{2B}) sembrano prive di tale effetto. A sollecitare ulteriormente non solo l'approfondimento clinico-farmacologico, ma anche quello biologico-cellulare sono giunti i due studi, recentemente pubblicati sul NEJM sopra citati.

Il primo, condotto dal gruppo italiano di Zanettini e collaboratori, ha confrontato, attraverso indagine ecocardiografica, 155 soggetti trattati per morbo di Parkinson con cabergolina (42) o pergolide (64) con 90 controlli. Questi ultimi, non trattati con tali farmaci, erano appaiati al gruppo dei parkinsoniani, per età, sesso, presenza o

meno di ipertensione. Nel 23,4% e nel 28,6% dei soggetti esposti rispettivamente a pergolide e cabergolina, contro il 5,6% dei controlli, è stata evidenziata una relazione significativa tra dosaggio medio di questi due farmaci e livello di gravità della valvulopatia riscontrata: i casi di rigurgito valvolare di grado 3-4 (moderato-grave) presentavano una dose cumulativa di esposizione significativamente superiore rispetto ai soggetti con grado 0-2 (assente-lieve) [2]. Il secondo studio è stato condotto attraverso un disegno caso-controllo nidificato nella coorte sul *database* inglese di medicina generale (*General Practice Research Database*, GPRD) da Schade e collaboratori [3]. Il GPRD rappresenta una delle banche dati più grandi nel contesto europeo, contenente dati di prescrizione farmaceutica, anamnestici e diagnostici opportunamente codificati. Grazie all'elevata numerosità campionaria ed all'alto livello di validità delle diagnosi contenute, molti studi epidemiologici di FV sono stati eseguiti su questo *database* [1]. Nello studio di Schade, i 31 casi di valvulopatia (663 controlli sono stati appaiati per età -*range* di 2 anni-, sesso e per anno di entrata nella coorte), sono stati identificati attraverso le codifiche inerenti sintomi (dispnea, dolore toracico), segni (edema, aritmie), esami radiodiagnostici (ecografia cardiaca) e/o interventistici (cateterismo cardiaco) ad essa correlati. Il rischio di patologia valvolare è risultato superiore di 4,9 volte per cabergolina (Odds Ratio =4,9 [1]; Intervallo di Confidenza al 95% [IC95%]: 1,5-15,6) e 7,1 volte per pergolide (OR=7,1; IC 95%: 2,3-22,3) nei pazienti esposti, rispetto ai controlli [3]. In particolare, risultava fortemente predittivo l'utilizzo sia di pergolide (OR=9,8; IC 95%: 2,9-33,1) che di cabergolina (OR=7,8; IC 95%: 2,2-27,4) per un periodo superiore a 6 mesi e nel caso di cabergolina con dosi superiori a 3 mg/die. I soggetti esposti a pramipexolo, lisuride, ropinirolo e bromocriptina non riportavano un'associazione significativa con il rischio di sviluppare disfunzioni valvolari.

Altri studi, ancora più recenti, hanno in parte confermato questi risultati. Un lavoro di Kenangil, pubblicato su *Clinical Neurology and Neurosurgery* [9], pur riportando la medesima incidenza di disfunzione valvolare tra soggetti in monoterapia o contemporaneamente esposti ad entrambi i farmaci, ha confermato il rischio di valvulopatia associato all'uso di cabergolina e pergolide, sottolineando la necessità, come indicato anche dagli studi del NEJM, di un esame ecocardiografico di controllo per questi pazienti ad intervalli temporali prestabiliti. Per contro, uno studio pubblicato su *Neurology* ha riportato il rischio di valvulopatie in associazione all'uso di cabergolina, ma non di pergolide [10].

Cosa fare?

L'approccio diagnostico-terapeutico della valvulopatia da antiparkinson o, comunque, da farmaci attivi sui recettori 5-HT_{2B} è il medesimo impiegato per le disfunzioni valvolari non farmaco-correlate.

In tale contesto, l'utilizzo di cabergolina e pergolide, come di altri agonisti 5-HT_{2B} (metisergide), costituisce un nuovo fattore di rischio, predittivo per questa patologia. Risulta dunque sostanziale un approccio clinico che, in relazione a quanto pubblicato in letteratura ed in base ai suggerimenti proposti dall'FDA e dall'AIFA [5, 6] relativamente all'uso di pergolide e cabergolina, preveda:

- una valutazione del rapporto rischio/beneficio della terapia antiparkinson in relazione alla comorbidità, in particolare cardiovascolare (pregresso infarto del miocardio, valvulopatie, scompenso cardiaco, cardiomiopatia dilatativa, endocarditi e miocarditi o cardiopatie reumatiche) del soggetto [2, 3, 5, 6, 9];
- una valutazione pre-trattamento e/o monitoraggio periodico, tramite ecocardiografia del soggetto in terapia, in particolare a lungo termine (≥ 6 mesi) con cabergolina, pergolide, nonché con dosaggio superiore ai 3 mg/die per cabergolina; ciò permetterebbe di riconoscere in tempo il danno valvolare la cui sintomatologia può rimanere silente fino ad uno stadio avanzato difficilmente recuperabile senza ricorrere alla via chirurgica [2, 3, 5, 6, 9];
- un dialogo con il paziente, il quale non deve assolutamente interrompere in maniera autonoma e brusca l'uso di questi farmaci dati i rischi associati alla rapida sospensione, nonché la possibilità di alternative terapeutiche con altri dopamino-agonisti [5, 6];
- la segnalazione dell'evento avverso, qualora si verificasse, al Centro di FV di riferimento.

Conclusioni

I recenti studi del NEJM hanno rafforzato il ruolo dell'associazione causale tra farmaci attivi sui recettori serotoninergici 5HT_{2B} ed il rischio di fibrosi valvolare, già evidenziato in altre indagini sia di laboratorio [7, 8] che farmacoepidemiologiche [3]. In tal senso, come commentato all'editoriale di Roth sempre sul NEJM, emerge la necessità di chiarire il rischio legato all'uso di altri farmaci (antidepressivi, ansiolitici, antipsicotici) attivi su questo sistema recettoriale, sia per via diretta che indiretta, con particolare riferimento alla rela-

zione con i tempi di esposizione ed al dosaggio impiegato. Inoltre una nostra lettera all'editore, in risposta ai due studi del NEJM, suggerisce un possibile ruolo nell'induzione delle disfunzioni valvolari, delle cellule staminali ematiche o cardiache. Queste ultime, infatti, attraverso un meccanismo 5-HT_{2B} dipendente, in maniera coerente con quanto osservato sulle cellule staminali embrionali, potrebbero differenziarsi nel fenotipo cellulare *myofibroblast-like* [11].

L'insieme di queste informazioni, oltre a fare maggior luce sulla patologia iatrogena associata all'impiego di alcuni farmaci, permette di evidenziare in modo esemplare il legame che esiste tra ricerca di base e ricerca clinica. La necessità di conoscere ed interpretare i meccanismi molecolari di un problema clinico sollevato dall'attenta analisi farmacoepidemiologica ha stimolato una ricerca *from the bedside to the lab bench*; da tale interazione, il processo opposto (*back to the bedside*) potrebbe permettere non solo una più accurata prevenzione, ma la scoperta di strategie terapeutiche più sicure.

Bibliografia

1. Jick H, Vasilakis C, Weinrauch LA et al (1998) A population-based study of appetite-suppressant drugs and the risk of cardiac-valve regurgitation. *N Engl J Med* 339:719-724
2. Zanettini R, Antonini A, Gatto G et al (2007) Valvular heart disease and the use of dopamine agonists for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 356:39-46
3. Schade R, Andersohn F, Suissa S et al (2007) Dopamine agonists and the risk of cardiac-valve regurgitation. *N Engl J Med* 356:29-38
4. Therapeutics Good Administration. Australian Adverse Drug Reactions Bulletin Volume 25, Number 1, February 2006
5. FDA Public Health Advisory (29/03/2006), www.fda.gov
6. Informativa AIFA 13/04/2007, www.agenziafarmaco.it
7. Lopez-Illasaca M (1998) Signaling from G-protein-coupled receptors to mitogen-activated protein (MAP)-kinase cascades. *Biochem Pharmacol* 56:269-277
8. Rothman RB, Baumann MH, Savage JE et al (2000) Evidence for possible involvement of 5-HT(2B) receptors in the cardiac valvulopathy associated with fenfluramine and other serotonergic medications. *Circulation* 102:2836-2841
9. Kenangil G, Ozekmekci S, Koldas L et al (2007) Assessment of valvulopathy in Parkinson's disease patients on pergolide and/or cabergoline. *Clin Neurol Neurosurg* 109:350-353
10. Yamamoto M, Uesugi T, Nakayama T (2006) Dopamine agonists and cardiac valvulopathy in Parkinson disease: a case-control study. *Neurology* 67:1225-1229
11. Sartiani L, Cerbai E, Mugelli A (2007) Dopamine agonists and Valvular Heart Disease (letter). *N Engl J Med* 356:1677-1678



I numeri

Le ricerche stimano una prevalenza del 6,5% di eventi avversi riferiti ai farmaci; l'1% di questi ha portato alla morte del paziente, il 12% a pericolo di morte, il 20% danni gravi.

Secondo uno studio effettuato presso la Azienda USL 11 di Empoli su 2400 cartelle cliniche da Meini, nel 36% dei casi vi era un'incongruenza tra prescrizione in cartella clinica e quanto riportato nella scheda infermieristica usata per la somministrazione della terapia.

“gli occhi sono ciechi, quando la mente si occupa d'altro”
Publilio Siro (prima metà del I secolo a.C. - mimografo latino)

La finalità

Far fronte ai problemi di comunicazione-trascrizione, prima causa degli errori di terapia.

Le caratteristiche

- Facilita i medici ad effettuare la prescrizione scritta in modo chiaro ed evitare la prescrizione a voce.
- Consente ai farmacisti di identificare correttamente il pre-

Tabella I risultati del test di efficacia (prima e dopo l'introduzione della STU)

Item	Prima	Dopo	Miglioramento
Singola giornata di degenza			
è identificabile il medico che ha prescritto i farmaci in uso in quella giornata	40%	79,1%	39,1%
è rilevabile se ogni dose prescritta in quella giornata di degenza è stata effettivamente somministrata	68,3%	89,8%	21,5%
è specificato il motivo della mancata somministrazione	26,3%	61%	34,7%
è identificabile chi ha somministrato la terapia durante tutta la giornata di degenza in analisi	54%	82,5%	28,5%
Intero periodo di degenza			
è identificabile il medico che ha sospeso la terapia	25,3%	65,4%	40,1%
esiste completa rintracciabilità ed evidenza delle terapie effettivamente somministrate	74,4%	88%	13,6%

SCHEDA TERAPEUTICA UNICA

Gli errori di terapia sono tra le prime cause di eventi avversi all'interno dei servizi sanitari. I più autorevoli rapporti internazionali sugli errori in sanità riportano dati allarmanti a proposito dei danni provocati ai pazienti da problemi connessi con il processo terapeutico. In uno degli studi più noti è stato rilevato che il 6,5% dei pazienti ammessi in ospedale vanno incontro ad eventi avversi dovuti ad errori di terapia. Di questi l'1% è fatale, il 12% sono rischiosi per la vita e il 30% provocano conseguenze gravi.

La soluzione per abbattere l'incidenza degli errori di terapia è la scheda terapeutica unica per la prescrizione, preparazione e somministrazione del farmaco.

La scheda terapeutica unica:

- facilita i medici ad effettuare la prescrizione scritta in modo chiaro ed evitare la prescrizione a voce
- consente ai farmacisti di identificare correttamente il prescrivente e le caratteristiche del paziente, in modo tale da collaborare con il medico per la sicurezza della prescrizione
- evita passaggi di trascrizione tra la cartella clinica e la documentazione infermieristica con risparmio di tempo ed errori di trascrizione
- consente di tener traccia su un unico documento di tutte le informazioni sul processo terapeutico



REGIONE TOSCANA
GRC Gestione Rischio Clinico
SICUREZZA DEL PAZIENTE

SSI Servizio Sanitario della Toscana

In collaborazione con:
SIFO - Sezione Toscana

- scrivente e le caratteristiche del paziente, in modo tale da collaborare con il medico per la sicurezza della prescrizione.
- Evita passaggi di trascrizione tra la cartella clinica e la documentazione infermieristica, cosicché gli infermieri impiegano la stessa scheda redatta dal medico per effettuare la somministrazione, risparmiando tempo ed errori di trascrizione.
 - Consente di tener traccia su un unico documento di tutte le operazioni effettuate sul processo e dell'autore di ogni intervento terapeutico.

La proposta

Una delle soluzioni proposte in letteratura è l'adozione della "Scheda Terapeutica Unica" (STU), un modulo unico di prescrizione, preparazione e somministrazione per ridurre gli errori di

trascrizione ed interpretazione tra gli utilizzatori della scheda: medici, farmacisti ed infermieri.

Sulla base dell'esperienza condotta nell'ambito del Servizio Sanitario Toscano, un gruppo multidisciplinare composto da clinici, esperti di comunicazione e design ha definito i requisiti della STU, mediante progettazione e test in via sperimentale di alcuni prototipi cartacei.

La ricerca, svolta in un periodo di 6 mesi, ha coinvolto 24 reparti distribuiti in 10 ospedali, scelti in modo tale da rappresentare tutte le specialità cliniche e le differenti condizioni di sicurezza nei processi terapeutici.

L'introduzione della STU ha comportato diversi miglioramenti riportati nella Tabella e suddivisi tra singola giornata di degenza ed intero periodo di degenza.

L'esperienza condotta ha fatto emergere come lo sviluppo di soluzioni ergonomiche a basso costo possa contribuire a migliorare la qualità e la sicurezza delle pratiche cliniche. In questo caso, l'intervento ha riguardato sia aspetti organizzativi, come le interazioni tra medici ed infermieri, che problemi legati al fattore umano, come gli errori di trascrizione. Il progetto si è concretizzato nella produzione di un modulo su supporto cartaceo, personalizzabile secondo le specifiche esigenze di reparto, con relativa documentazione realizzato tenendo conto della sicurezza, della funzionalità e dell'utilizzabilità dello strumento. In futuro, si prevede la traduzione dei requisiti della STU in specifiche interpretabili dai produttori di *software* di gestione del processo terapeutico, al fine di passare con cautela all'informatizzazione, dopo aver consolidato le modalità di lavoro necessarie all'impiego della STU (Figura 1).

Bibliografia essenziale

- Bates DW, Cullen DJ, Laird N et al (1995) Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. JAMA 274:29-34
- Leape LL, Kabacoff A, Berwick DM, Roessner J (1998) Reducing Adverse Drug Events and Medical Errors. Boston: Institute for Healthcare Improvement
- Cohen MR (ed.) 1999 Medication errors, Washington DC: Apha publications
- Norman DA, Draper SW (1986) User Centered system design: new perspectives in human computer interaction. Lawrence Erlbaum Associates