

Il rimodellamento ventricolare dopo infarto miocardico acuto

Il rimodellamento ventricolare, che costituisce la complicanza più rilevante cui va incontro un paziente con infarto miocardico acuto (IMA) e ne condiziona la prognosi a distanza, consiste in una distorsione del profilo della camera ventricolare sinistra, conseguente alla necessità di ripristinare la funzione di pompa compromessa e all'ipertrofia compensatoria dei miociti indenni. L'alterazione della normale geometria ventricolare che si instaura subito dopo l'evento necrotico, si accentua nel periodo post-infartuale tardivo, fino a sfociare in una condizione di insufficienza cardiaca. Vengono illustrati i meccanismi emodinamici e bio-umorali che vi sono alla base, i principali provvedimenti terapeutici tesi al contenimento e alla limitazione del fenomeno e le più frequenti sequele cliniche.

Nell'articolo viene anche posto l'accento sulla crescente importanza di questa complicanza in rapporto al miglioramento delle terapie ed al prolungamento della sopravvivenza dopo un IMA.

Post-necrotic left ventricular remodeling

Summary

Left ventricular remodeling, that is the most common complication of M.I., conditioning the late prognosis of the ischemic patients, is a geometric distortion of the left ventricle, resulting both from the necessity to restore the pump-function and from the hypertrophy of undamaged myocytes. This left ventricular derangement may induce most ischemic complications, as late post-ischemic heart failure. The main therapeutic interventions to limit or delay the post-necrotic remodeling are exposed and the importance of this progressive ventricular derangement depending on the new therapies and the prolongation of the post-necrotic survival, are illustrated.

Cacciapuoti F. Post-necrotic left ventricular remodeling. *Trends Med* 2004; 4(2):139-149.

© 2004 Pharma Project Group srl

Key words:
ventricular remodeling
acute myocardial infarction
therapeutics

Il processo di "remodeling" della camera ventricolare sinistra che si instaura dopo un evento infartuale a carico del muscolo cardiaco rappresenta, oltre la morte, la più importante sequela della necrosi miocardica¹. Questo evento è oggi osservato sempre più frequentemente per effetto della crescente diffusione del trattamento trombolitico e rivascolarizzante, dell'attuazione delle nuove terapie mediche e quindi dei maggiori tassi di sopravvivenza.

In rapporto alla crescente frequenza con cui oggi viene osservato ed alla complessità patogenetica che lo caratterizza, possiamo affermare che il rimo-

dellamento ventricolare post-necrotico costituisce uno dei capitoli emergenti della fisiopatologia cardiaca, col quale in futuro dovremo confrontarci, sia per quanto riguarda l'evoluzione sia sotto il profilo preventivo e terapeutico. Sul piano diagnostico è indubbio che l'ecocardiografia rappresenti la più valida metodologia di approccio².

Per rimodellamento post-infartuale si intende una successione di eventi che si instaurano a carico della parete ventricolare dopo un episodio necrotico (figura 1). Il fenomeno inizia con un deficit contrattile segmentario della parete ventricolare si-

✉ **Federico Cacciapuoti**
 Cattedra di Medicina Interna
 Facoltà di Medicina e Chirurgia
 Seconda Università di Napoli
 Piazza L. Miraglia, 2
 80138 Napoli

Figura 1. Ecocardiografia eseguita in approccio 4-camere apicale, che evidenzia un deficit contrattile (freccia) a livello del segmento basale del setto (recente infarto inferiore), con ipertrofia del segmento settale immediatamente sovrastante (rimodellamento).

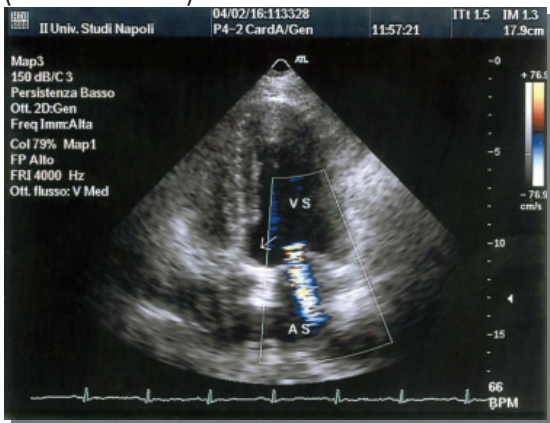


Figura 2. Cavità ventricolare sinistra, che mostra multipli tratti ipocontrattili (freccie) che si alternano a segmenti dotati di normale attività contrattile.



nistra, cui si associano alterazioni emodinamiche che, insieme a quelle morfologiche costituite dalla proliferazione miocitaria compensatoria, daranno origine ad una distorsione del normale profilo del ventricolo (figura 2).

Bisogna precisare che tale adattamento non è esclusivo dell'infarto miocardico, ma che si instaura per effetto di tutte quelle condizioni che determinano una modificazione dell'equilibrio dinamico esistente tra la "spinta" centrale e le resistenze periferi-

che, come quella costituita dall'ipertensione arteriosa di lunga durata (figura 3a), molte alterazioni valvolari, la maggior parte delle cardiopatie congenite, la bulimia³, l'anoressia (figura 3b) e perfino il normale accrescimento corporeo⁴.

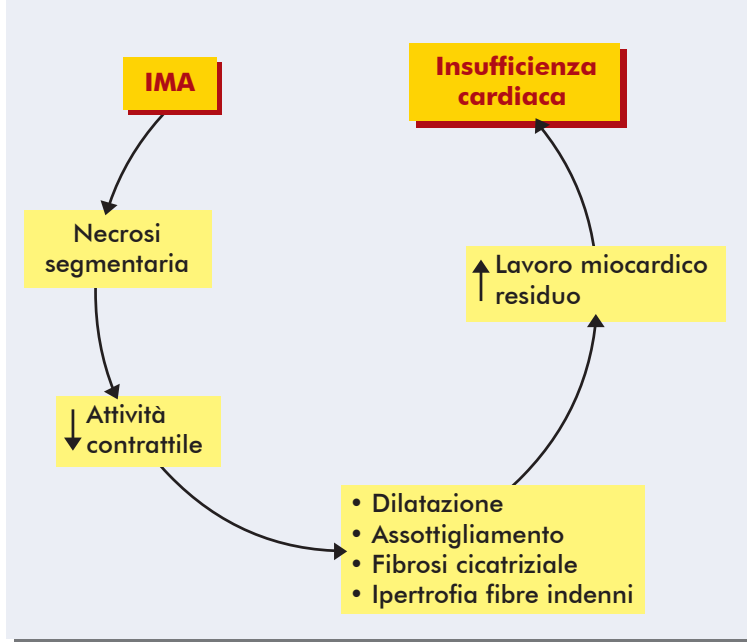
E' necessario aggiungere però che in tutte le condizioni che determinano una variazione della massa corporea, il rimodellamento rappresenta una risposta che si stabilisce gradualmente a carichi di lavoro che aumentano o diminuiscono in un tem-

po più o meno lungo, mentre quello che si stabilisce dopo un infarto costituisce un tentativo di ripristinare la funzione di pompa danneggiata acutamente dalla necrosi. Inoltre, mentre il rimodellamento che sopravviene al di fuori dell'infarto è di tipo armonico, si realizza cioè a carico dell'intera camera cardiaca (che può essere atriale e/o ventricolare), il rimodellamento post-infartuale è tipicamente segmentario e riguarda pressoché esclusivamente il ventricolo sinistro⁵. Esso è caratterizza-

Figura 3. Rimodellamento di tipo ipertrofico in paziente affetto da ipertensione arteriosa (A). Assottigliamento delle pareti ventricolari e riduzione delle dimensioni delle cavità cardiache in una paziente anoressica (B).



Figura 4. Conseguenze morfofunzionali del rimodellamento post-ischemico.



to da un'irregolare profilo delle pareti ventricolari, dipendente dall'assottigliamento e dall'acinesia della zona necrotica e dall'ipertrofia compensatoria delle regioni contigue indenni.

Patogenesi

La sequenza degli eventi che contribuiscono alle modificazioni morfologiche della camera

ventricolare sinistra per effetto di un infarto miocardico è riportata in figura 4.

La necrosi dei miociti causa una perdita della loro attività contrattile e un assottigliamento della porzione di parete infartuata con conseguente dilatazione della zona interessata, sia per effetto di un'espansione del segmento coinvolto che in conseguenza di un allungamento adat-

tativo delle fibre miocardiche indenni. La dilatazione ventricolare, che può essere considerata una risposta alla diminuzione della frazione di eiezione, è conseguente alla necrosi e finalizzata al mantenimento di un'adeguata gittata sistolica. I miociti indenni vanno incontro invece ad ipertrofia compensatoria, poiché vengono sottoposti ad un eccessivo carico di lavoro nel tentativo di sopperire alla mancata contrattilità dei miociti necrotici. Entrambi i fenomeni si accompagnano poi a proliferazione dei fibroblasti, responsabile, in ultimo, della cicatrizzazione dell'area infartuata.

La perdita di elementi contrattili viene definita "espansione dell'infarto" o rimodellamento precoce (figura 5). Successivamente si instaura un circolo vizioso costituito da aumento della tensione parietale/ingrandimento ventricolare, che coinvolge tanto le zone infartuate che quelle non infartuate e le zone cicatriziali, che viene definito "estensione dell'infarto" o rimodellamento tardivo (figura 6)⁷⁻⁹. Dal punto di vista emodinamico, bisogna partire dal presupposto che la cavità ventricolare è assimilabile ad un palloncino

Figura 5. Esempio di "rimodellamento precoce". Assottigliamento del setto apicale, con riduzione dello spessore di parete in regione apico-laterale (freccia).

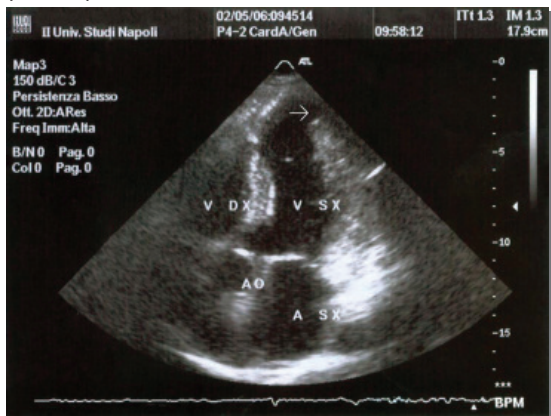


Figura 6. Caso paradigmatico di "rimodellamento tardivo": irregolare dilatazione della cavità ventricolare, con assottigliamento del setto medio-apicale ed ipertrofia del suo tratto basale.



tenuto in tensione nelle diverse fasi del ciclo cardiaco, da forze che agendo sulla parete ventricolare finiscono per creare un "equilibrio dinamico", per il quale il ventricolo non collassa totalmente in sistole e non si dilata eccessivamente in diastole.

Le forze da cui origina tale equilibrio sono costituite: dal pre- e post-carico, da una parte e dalla tensione sviluppata dalle pareti ventricolari (contrattilità intrinseca), dall'altra. Il pre-carico, ovvero il ritorno venoso, favorisce la dilatazione diastolica della cavità ventricolare; il post-carico, rappresentato dalle resistenze periferiche, si oppone invece alla dilatazione ventricolare. Infine la contrattilità intrinseca (indipendente cioè dal ritorno venoso e dalle resistenze periferiche) è responsabile della contrazione sistolica, che avviene per effetto dell'unione dei filamenti di actina e di miosina propiziata dagli ioni Ca^{++} .

Nella zona dell'IMA, la contrattilità intrinseca viene perduta; il ritorno venoso rimane invece immutato, ma finisce ugualmente per favorire la distorsione ventricolare in quanto non più controbilanciato dalla contrattilità; il post-carico infine aumenta, per l'iperinfezione neuro-umorale che si instaura subito dopo la necrosi.

Il venir meno della "spinta" sistolica della zona infartuale ed il persistere della contrattilità nei restanti segmenti indurrà un'asincronia di movimento del tratto infartuato rispetto alle zone indenni. Ciò provoca una irregolarità del profilo della "silhouette" cardiaca, con conseguente distorsione della normale geometria ventricolare e modificazione delle prestazioni funzionali del ventricolo sinistro.

La riparazione post-infartuale inizia con la migrazione nella

sede della lesione, di cellule dell'infiammazione, come i monociti e i macrofagi. Successivamente vengono richiamati anche i fibroblasti che, aggregandosi, daranno origine ad un tessuto collagene (cicatriziale) che sostituisce i miociti necrotici. Questo processo tendente alla delimitazione ed alla circoscrizione della zona necrotica, abitualmente si estende oltre i limiti del tessuto colpito, coinvolgendo anche il tessuto sano.

L'intensità e l'ampiezza del processo dipendono da molti fattori. Su di esse influiscono sicuramente però la trasmutabilità della necrosi e l'estensione della stessa, nonché la precocità degli interventi terapeutici tendenti alla sua limitazione.

Sul piano bio-umorale, nei pazienti che hanno subito un infarto, i livelli plasmatici di determinati ormoni aumentano. Questo fenomeno, conosciuto come attivazione neuroumorale post-infartuale, rappresenta molto probabilmente la risposta dell'organismo all'insulto necrotico e si manifesta con l'iperinfezione di angiotensina, aldosterone, catecolamine, vasopressina ed endotelina.

L'angiotensina provoca, come noto, un incremento delle resistenze periferiche e quindi del post-carico; a questo si aggiunge però anche un effetto ipertrofico e proliferativo, che dipende dalla sua capacità di fosforilare la tiroxina rendendola metabolicamente attiva e di catalizzare la protein-chinasi, un enzima che favorisce la crescita cellulare. Essa induce anche l'espressione di alcuni geni, come il c-fos, il c-myc e il c-jun, che a loro volta codificano per l'attivazione di altri fattori di crescita¹⁰⁻¹².

La stimolazione dei recettori periferici AT_1 determina, oltre

L'ampiezza e l'intensità del rimodellamento dipendono sia da fattori locali come l'estensione e la trasmutabilità della necrosi, sia dalla precocità degli interventi terapeutici.

che l'incremento delle resistenze periferiche per effetto dell'aumentata azione dell'angiotensina II, anche l'attivazione di geni "fetalì", che favoriscono l'espressione di ben definiti fattori di crescita, come il fattore di crescita trasformante (TGF). La loro stimolazione provoca anche l'iperinfezione di endotelina-1¹³.

L'aldosterone, oltre ai ben noti effetti renali, è capace di stimolare la trascrizione dell'mRNA per il collagene, favorendo la crescita dei fibroblasti cardiaci. Questi aumentano rapidamente dopo l'infarto, fino a sostituire i miociti necrotici, nell'arco di circa 30-40 giorni¹³.

E' indubbio infine che l'infarto miocardico determina l'attivazione di epinefrina e nor-epinefrina che a loro volta, nella fase acuta della necrosi, sono in grado di influenzare l'estensione dell'area infartuale attraverso la modulazione del flusso coronarico mentre, nella fase tardiva, tendono a favorire la reazione ipertrofica del tessuto miocardico immediatamente circostante.

Terapia

Angioplastica

Allorché la necrosi miocardica ha avuto inizio, bisogna porre rapidamente in atto tutte quelle misure miranti a ridurre l'estensione dell'area infartuale e la progressione del processo che conduce al rimodellamento. Da questo punto di vista, lo stu-

dio MITI (**M**iocardial **I**nfarction **T**rial and **I**ntervention) ha evidenziato che la riperfusione del ramo coronarico occluso mediante trombolisi precoce è in grado di contenere sia l'estensione del territorio infartuato che il successivo processo di rimodellamento¹⁴. Un ripristino precoce della pervietà del tronco coronarico trombizzato consente infatti di restaurare la contrattilità dei miociti ancora vitali presenti all'interno della zona infartuata ed attualmente acinetici, contribuendo alla limitazione sia del territorio infartuato e al suo più limitato "assottigliamento" che alla diminuzione dello "stunning".

Hale e Kloner hanno tuttavia evidenziato che la riapertura tardiva del ramo coronarico occluso, pur se non è in grado di ridurre l'estensione dell'infarto, provoca una minore espansione dello stesso e quindi contribuisce al contenimento del rimodellamento tardivo¹⁵. Tali risultati sono stati successivamente confermati anche da Hochman¹⁶. Questo fenomeno, conosciuto come ipotesi dell' "open artery", dipende con ogni probabilità dalla ridotta manifestazione degli eventi responsabili del "rimodellamento tardivo", favorito dal ristabilimento del flusso ematico, anche se non è stata ancora confermata con prove sperimentali.

Nitroderivati

Il motivo che giustifica l'impiego dei nitroderivati nel post-infarto è rappresentato dalla necessità di ridurre la dilatazione ventricolare dovuta al ritorno venoso. Tali sostanze determinano però anche una diminuzione delle resistenze periferiche, poiché favoriscono il rilasciamento della muscolatura liscia vasale¹⁷.

La dilatazione venosa, che avviene alle dosi più basse e prima di quella arteriosa, riduce il sovraccarico diastolico. La diminuzione di questa "spinta" diastolica controbilancia parzialmente la perdita di contrattilità intrinseca, contribuendo ad una più ridotta distorsione ventricolare post-infartuale.

È stato dimostrato che la somministrazione di nitroglicerina per via venosa nelle prime 6 ore dopo la legatura della discendente anteriore è responsabile di una diminuzione dell'estensione dell'area infartuata e previene l'assottigliamento della parete miocardica necrotizzata¹⁸. È stato anche evidenziato che la terapia con nitrati per un periodo variabile da 2 giorni a 6 settimane dopo un infarto anteriore, riduce l'entità dell'asinergia regionale, migliorando la frazione di eiezione globale.

A dosi più elevate, i nitrati riducono anche il post-carico, per la caduta delle resistenze periferiche e perciò contribuiscono a limitare il fenomeno del rimodellamento anche da questo versante (post-carico)¹⁹.

Bisogna considerare poi il miglioramento della perfusione e del flusso collaterale indotto da queste sostanze e derivante dalla ridotta compressione dell'endocardio²⁰. È necessario ricordare in ultimo i numerosi effetti ancillari (dilatazione dei rami coronarici collaterali, effetti anti-piastrinici, rimozione dei metaboliti nocivi) che ne giustificano pienamente l'impiego sia nella fase precoce che nel periodo post-infartuale tardivo²¹.

ACE-inibitori

I primi studi tendenti a valutare gli effetti di un ACE-inibitore in pazienti che avevano subito un IMA utilizzavano, nell'immediato periodo post-infartuale, dosi

molto basse per timore che potessero provocare un eccessivo abbassamento dei livelli pressori. Successivamente, è stato dimostrato che una somministrazione a dosi più elevate era ugualmente ben tollerata e per di più associata al contenimento dell'espansione dell'infarto^{22,23}.

Nell'animale con infarto miocardico sperimentalmente indotto, è stata riportata una riduzione della pressione telediastolica ventricolare sinistra e della pressione polmonare ed un incremento della frazione di eiezione indotte da queste sostanze²⁴. Nell'uomo, lo studio SAVE (**S**urvival **A**nd **V**entricular **E**nlargement) ha dimostrato che l'aggiunta di Captopril alla terapia convenzionale, non solo è in grado di prolungare la sopravvivenza, ma riduce anche l'incidenza e la gravità della successiva insufficienza cardiaca congestizia²⁵. Lo studio AIRE (**A**cute **I**nfarction **R**amipril **E**fficacy) ha evidenziato invece che il ramipril è in grado di attenuare l'incidenza della distorsione ventricolare e dell'insufficienza cardiaca post-infartuali²⁶.

Questo contenimento dell'incremento progressivo del volume ventricolare è dovuto alla riduzione delle resistenze periferiche, a sua volta correlata alla minor quantità di angiotensina II circolante. Tuttavia, non è stato ancora possibile analizzare nel dettaglio tutti gli effetti indotti dagli ACE-inibitori nell'uomo. Sembra infatti che la prevenzione della dilatazione ventricolare non sia dovuta solo ad una riduzione della pressione di riempimento; appaiono anche scarsamente conosciuti gli effetti anti-ischemici ed anti-aterosclerotici degli ACE-inibitori, che li renderebbero in grado di prevenire la restenosi e di indur-

re un'azione anti-aterogena in certi modelli animali. Certamente essi sono in grado di limitare e contenere il rimodellamento anche attraverso l'inibizione dell'ipertrofia compensatoria e dell'attività proliferativa della quota circolante di angiotensina II e della sua porzione miocardica.

Da questo punto di vista, lo studio SMILE (Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation) eseguito con l'impiego di zofenopril, ha evidenziato che la sua somministrazione in pazienti con pregresso infarto anteriore è correlata ad una minore incidenza di insufficienza cardiaca successiva e riduce la mortalità cardiovascolare globale, in conseguenza del contenimento degli effetti proliferativi provocati dall'angiotensina II²⁷. Anche lo studio TRACE (TRAndolapril Cardiac Evaluation) ha posto l'accento sull'effetto antiproliferativo dell'ACE-inibitore, trandolapril²⁸. Mentre, del tutto recentemente, il trial EUROPA (EUropean trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stabile coronary Artery disease) ha sottolineato l'attività antimitotica del perindopril²⁹.

In questo trial condotto recentemente su oltre 12.000 pazienti è stata, tra l'altro, sottolineata l'elevata lipofilia dell'ACE-inibitore, responsabile della sua accentuata affinità per l'ACE tissutale, sia centrale che periferico. In sede arteriosa, la ridotta formazione dell'angiotensina II si è manifestata con una limitazione dell'entità della disfunzione endoteliale, una modulazione nella formazione della placca ed un'accentuazione dell'attività antitrombotica.

La più limitata formazione di angiotensina II indotta dal perindopril appare inoltre com-

provata dalla limitazione dei processi di "remodeling" post-infartuale, dalla riduzione della mortalità tardiva cardiaca e totale dei pazienti arruolati e dalla ridotta incidenza di insufficienza cardiaca post-ischemica.

L'attenuazione del rimodellamento post-infartuale descritta sia nell'animale che nell'uomo è dovuta sia ad una riduzione del post-carico che ad un effetto antiproliferativo, e i benefici effetti svolti da questi farmaci su alcuni fondamentali parametri emodinamici, come la pressione telediastolica ventricolare e le resistenze periferiche, insieme alla loro attività pro-endoteliale ed anti-trombotica, ci inducono a ritenere che negli anni futuri l'impiego degli ACE-inibitori nei pazienti ischemici sarà pressoché routinario e tali sostanze costituiranno uno strumento indispensabile nell'armamentario terapeutico del cardiologo per limitare il rimodellamento post-infartuale, soprattutto precoce, ed allontanare o ritardare così la comparsa dei sintomi dell'insufficienza cardiaca.

Precedentemente era già stata messa in evidenza una marcata limitazione del rimodellamento post-infartuale per effetto di un ACE-inibitore "storico", come l'enalapril. La ridotta "espansione" dell'infarto ed il più limitato "assottigliamento" della parete ventricolare imputabili all'inibizione dell'enzima di conversione sono risultati associati ad una più contenuta produzione di collagene, alla riduzione dell'ipertrofia miocitaria e ad un incremento della frazione di eiezione.

Pertanto, già oltre 10 anni fa erano stati prospettati per questi farmaci degli effetti che andavano ben al di là della sola riduzione delle resistenze periferiche e si intravedeva per essi un im-

piego che coinvolgeva la struttura e la funzionalità miocardica in numerose ed importanti patologie del muscolo cardiaco.

Sartani

Questi farmaci possono trovare il loro impiego nel periodo post-infartuale sia precoce che tardivo, oltre che nei pazienti intolleranti all'uso degli ACE-inibitori, anche alternativamente a questi, come farmaci antiproliferativi (capaci di modulare l'ipertrofia compensatoria dei miociti sani e del collagene) e in grado di ridurre le resistenze periferiche³⁰.

È noto che entrambe le azioni sono conseguenti alla inibizione dell'attività dell'angiotensina II sui recettori periferici AT₁³¹. È stato evidenziato invece che la stimolazione di questi ultimi aumenta l'espressione dei geni delle proteine della matrice extracellulare (fibronectina e collagene)³².

I sartani influenzano il rimodellamento ventricolare attraverso il loro favorevole profilo farmacologico che, non solo riduce le resistenze periferiche, ma è anche in grado di inibire l'ipertrofia dei miociti, la proliferazione fibroblastica e la sintesi del collagene, attraverso un blocco dei recettori periferici AT₁.

Spiroinolattone

Lo studio RALES (Randomized ALdactone Evaluation Study), pubblicato sul finire del 1999, è di importanza fondamentale per aver dimostrato che lo spiroinolattone non può essere più considerato un semplice diuretico risparmiatore di potassio, ma una sostanza capace di inibire la fibrosi miocardica che si instaura nel periodo post-infartuale³³, e di rallentare quindi il processo di rimodellamento.

I livelli di aldosterone aumentano significativamente subito dopo l'episodio infartuale, danno luogo ad un processo fibrotico di vaste dimensioni che finisce per coinvolgere anche il tessuto sano. Inoltre l'aumentata concentrazione periferica di aldosterone è responsabile di un incremento del post-carico, per la sua ben nota azione renale.

Per quanto riguarda l'ipertrofia, l'azione dell'ormone inizia con la migrazione di cellule dell'infiammazione (monociti, macrofagi) nella zona infartuale; successivamente queste si trasformano in aggregati di collagene fibrillare, che non solo sostituisce il tessuto necrotico ma coinvolge anche il tessuto sano, dando origine ad abnorme proliferazione miofibrillare responsabile della deformazione della camera ventricolare.

L'aumento post-infartuale dell'aldosterone è anche responsabile dell'iperproduzione di RNA messaggero. Sequenzialmente, questo stimola l'iperproduzione di collagene I e III, che aumenta rapidamente nella zona infartuale, fino a sostituire i miociti necrotici. Il processo si completa nell'arco di circa un mese e si estende oltre l'area necrotizzata, coinvolgendo anche il miocardio sano.

I dati relativi allo studio RALES indicano che lo spironolattone, alla dose di 25 mg/die, è in grado di ridurre la mortalità cardiovascolare totale e quella dipendente dallo scompenso cardiaco secondario a cardiopatia ischemica.

I meccanismi mediante i quali l'aldosterone favorisce l'ipertrofia miocardica tipica del rimodellamento post-infartuale, non sono ancora completamente conosciuti. Sicuramente l'aumentata attività dei recettori periferici AT_1 gioca un ruolo im-

portante. Sembra presumibile in proposito che l'aldosterone stimoli la fibrosi miocardica sia direttamente, per il tramite dei recettori mineralcorticoidi, che in maniera indiretta, favorendo la sovra-espressione dei recettori AT_1 .

Altre sostanze, come le endoteline, la bradichinina e gli ioni calcio, pur esse iper-increte per effetto dell'aldosterone, sembrano essere coinvolte nell'attività rimodellante del ventricolo. Un ruolo fondamentale riveste infine uno specifico peptide: il Protocollagen type III amino-terminal Peptide (PIIINP). Questo peptide stimola la fibrosi miocardica ed anche per la sua produzione è ammessa un'iper-increzione di aldosterone.

Beta-bloccanti

Vengono abitualmente somministrati subito dopo l'infarto, allo scopo di ridurre l'incidenza delle aritmie maligne ed attenuare l'estensione dell'area infartuale³⁴; tuttavia possono essere impiegati anche nelle fasi successive, per prevenire il ripetersi degli eventi ischemici e migliorare la sopravvivenza a lungo termine, in conseguenza di un più incisivo contenimento del processo di rimodellamento. Sulla base delle evidenze attualmente disponibili, si può affermare infatti che l'infarto miocardico induce l'attivazione del sistema adrenergico, con iperproduzione di adrenalina e noradrenalina che interferiscono sul processo di rimodellamento, attraverso l'incremento delle resistenze periferiche e l'azione ipertrofizzante sui miociti sani, anche se non sono ancora disponibili dati conclusivi che dimostrino una correlazione diretta tra l'attivazione adrenergica post-infartuale e la distorsione ventricolare.

In considerazione degli effetti negativi sulla contrattilità svolti dai beta-bloccanti di I e II generazione, si comprende perché l'impiego di questi farmaci sia limitato a quelli di III generazione quali il carvedilolo, il metoprololo ed il nebivololo³⁵⁻³⁷, nei quali l'azione centrale è minima, mentre risultano notevolmente potenziati gli effetti periferici, per un blocco prevalente degli α_1 e dei β_2 recettori.

Carnitina

E' risaputo che il substrato energetico più adoperato dal muscolo cardiaco per la produzione di energia (ATP) è costituito dagli acidi grassi liberi. E' noto anche che questi vengono trasportati all'interno dei mitocondri, dove ne avviene l'ossidazione, dalla carnitina. Si tratta di una sostanza prodotta naturalmente e presente nel miocardio, dove agisce da "carrier"³⁸. Una sua ridotta concentrazione intramiocardica, come quella indotta dall'infarto, si traduce in una ridotta produzione di energia, mentre la somministrazione esogena della sostanza può riportare i livelli di carnitina a concentrazioni normali, con conseguente effetto benefico sulla produzione energetica e quindi sulla funzionalità miocardica^{39,40}.

Iliceto e i ricercatori del gruppo CEDIM (L-Carnitina Ecocardiografia Digitalizzata Infarto Miocardico), già nel 1995 hanno evidenziato che la somministrazione di carnitina in pazienti infartuati è in grado di limitare il processo di rimodellamento, grazie alla quasi normalizzata produzione energetica intramitocondriale. Questo effetto è già visibile dopo 3 mesi e continua successivamente, probabilmente come conseguenza dell'ottimizzazione del metabolismo cellulare⁴¹.

A proposito della dilatazione ventricolare post-infartuale responsabile della disfunzione, abbiamo già detto che essa è una conseguenza non solo della espansione precoce del tratto necrotico, ma anche dell'allungamento adattativo delle fibre circostanti non infartuate, un evento che subentra successivamente. La carnitina interviene a limitare la dilatazione ventricolare esclusivamente attraverso il miglioramento del metabolismo energetico del miocardio mal-funzionante ma ancora vitale che circonda la zona necrotica e quindi nella fase tardiva della necrosi, non potendo influenzare in alcun modo i miociti necrotizzati.

Trimetazidina

Al di fuori della carnitina, anche altre molecole come la trimetazidina, sono in grado di incrementare significativamente il

metabolismo energetico della cellula miocardica della zona di penombra ischemica. La trimetazidina induce nel mitocondrio una "deviazione" dagli acidi grassi al glucosio, quale fonte di produzione dei composti altamente energetici (ATP). Ciò determina la produzione di un maggior numero di molecole di ATP a parità di numero di molecole di substrato utilizzate. Pertanto, a partire da una sola molecola di glucosio si avrà la produzione di un maggior numero di molecole di ATP rispetto a quelle prodotte dalla metabolizzazione di una sola molecola di acido grasso⁴². Questa differenza, trascurabile nei cuori sani, diventa molto importante in condizioni di ischemia. E' evidente che i risultati più significativi si avranno nella fase tardiva dell'"estensione" dell'infarto, per un intervento su miociti vitali.

La possibilità di una maggior produzione energetica nei miociti ischemici fa sì che in futuro insieme ai farmaci "emodinamici" sarà necessario ricorrere in maniera routinaria ai cosiddetti farmaci "metabolici" che, agendo con un meccanismo di tipo "energetico", potranno concorrere validamente alla limitazione del rimodellamento post-infartuale soprattutto tardivo, che precede immediatamente la fase di scompenso conclamato.

Sequela

Il rimodellamento ventricolare precoce è responsabile di una disfunzione di tipo esclusivamente sistolico, dovuto al deficit contrattile del tessuto colpito. La maggiore o minore evidenza della disfunzione dipende naturalmente dall'intensità, dall'estensione e della transmuralità dell'evento necrotico.

Figura 7. (A) Misurazione schematica dell'IMP, del ICT e del TE. Registrazione del flusso diastolico mitralico (B) e di quello sistolico aortico (C) in un paziente infartuato.

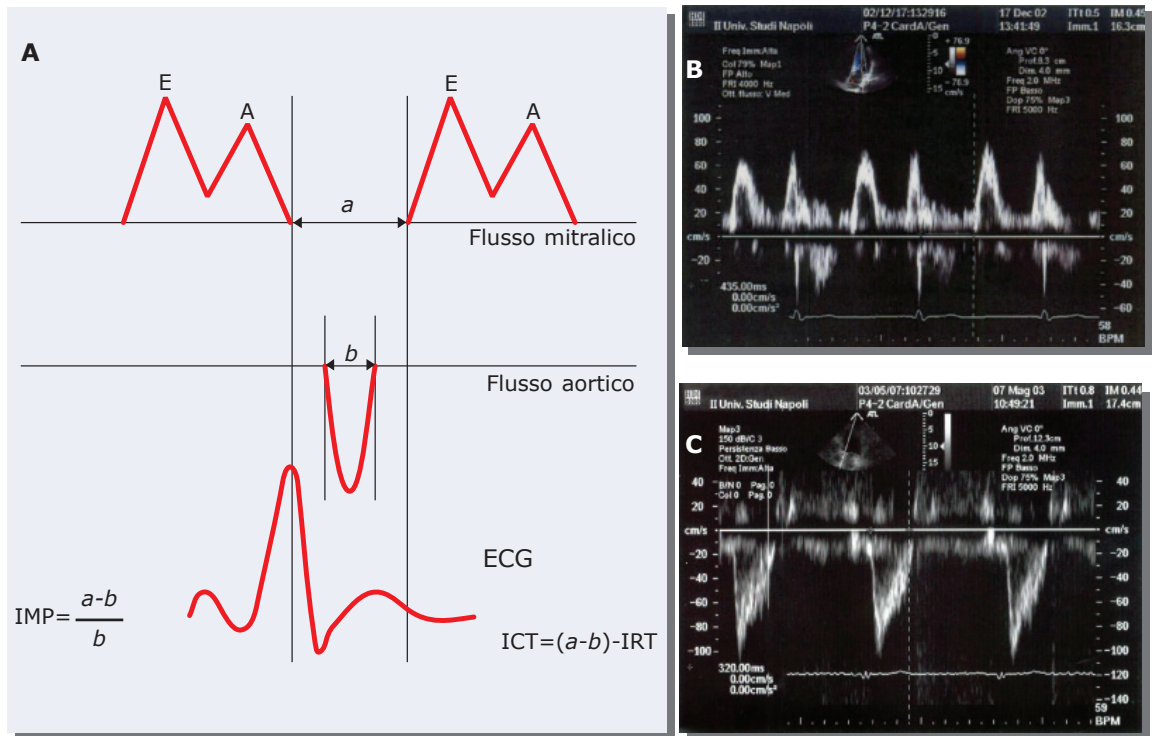
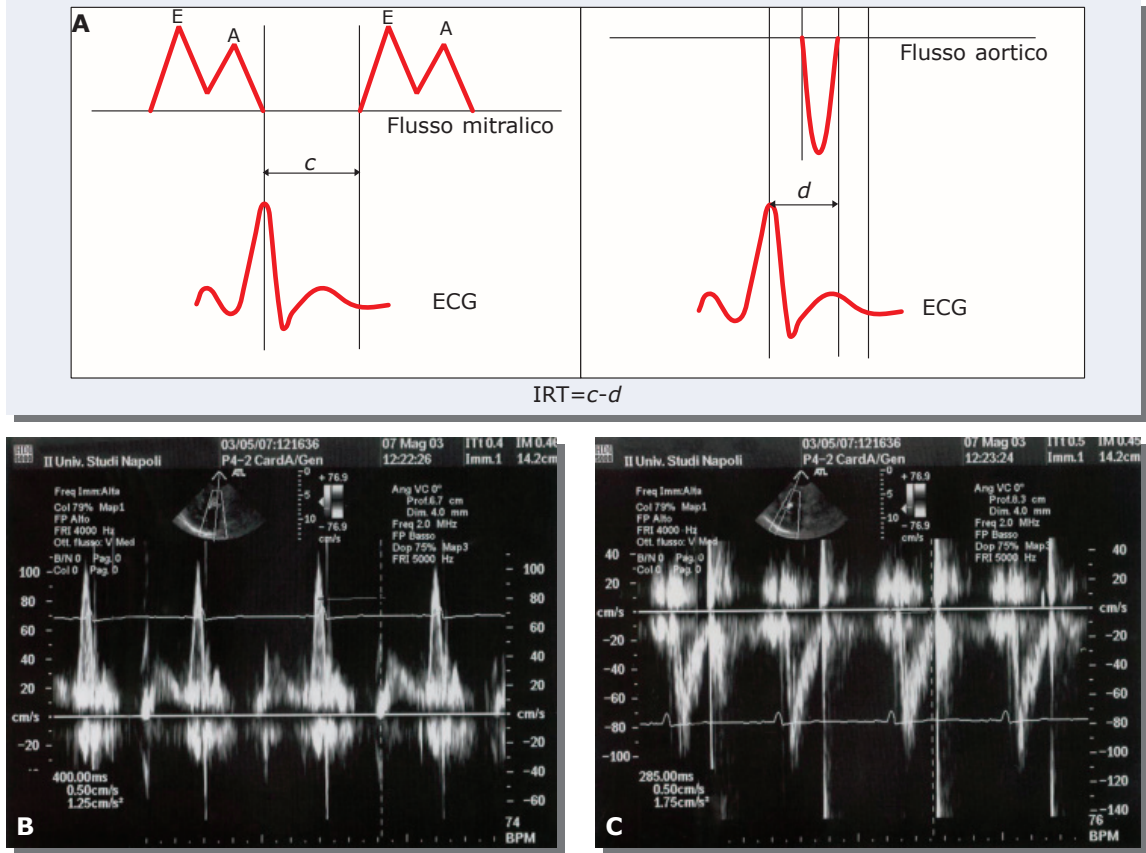


Figura 8. Schema che mostra la modalità di misurazione dell'IRT, con la determinazione dell'intervallo *c* (tra l'onda R e l'inizio del flusso mitralico successivo) e dell'intervallo *d* (tra l'onda R e la fine del flusso aortico) (A). Misurazione degli intervalli *c* e *d* effettuata su registrazioni Doppler, rispettivamente a livello mitralico (B) ed aortico (C).



L'alterazione funzionale del ventricolo sinistro è facilmente evidenziabile mediante la determinazione dell'Indice Miocardico di Performance (IMP) introdotto da Tei nel 1995^{43,44} e dei singoli tempuscoli di cui è costituito, quali il Tempo di Contrazione Isovolumetrica (ICT), il Tempo di Rilasciamento Isovolumetrico (IRT) ed il Tempo di Eiezione (TE) (figura 7).

Tale indice viene ottenuto effettuando registrazioniflussimetriche a livello del canale di afflusso, in corrispondenza dei lembi mitralici e da quello di efflusso ventricolare sinistro, in corrispondenza della radice aortica. L'IMP si ricava dalla formula:

$$IMP = \frac{(ICT + IRT) - TE}{TE}$$

La figura 7 mostra le modalità di misurazione dell'IMP, dell'ICT e del TE e le relative registrazioni Doppler eseguite in un paziente infartuato. Nella figura 8 è riportata in modo schematico la modalità di misurazione dell'IRT (ottenuto sottraendo l'intervallo *d* dall'intervallo *c*) e sono rappresentate le immagini eco-Doppler da cui si ottengono.

Per effetto della progressiva prevalenza degli eventi ipertrofizzanti e dei fenomeni fibrotici a carico del miocardio indenne, nella fase tardiva la disfunzione ventricolare diventa di tipo pre-

valentemente diastolico e ciò viene evidenziato dall'allungamento dell'IRT, in presenza di una sostanziale normalità dell'ICT. Questo viraggio tardivo della disfunzione post-infartuale sistolica a quella diastolica, per effetto della prevalenza della reazione ipertrofica e fibrotica rimodellante, è stata recentemente confermata e descritta anche dal nostro Gruppo e pone importanti problemi terapeutici⁴⁵. Tale viraggio e la sua entità dipendono naturalmente dall'estensione dell'infarto, dall'intensità dell'ipertrofia compensatoria e quindi dal grado di rimodellamento che si è verificato nella fase precoce e tardiva dell'infarto.

Conclusioni

Dall'esposizione dei meccanismi che provocano la distorsione ventricolare post-infartuale, dall'illustrazione dei molteplici provvedimenti terapeutici che possono influenzarne l'intensità ed in rapporto alla successiva evoluzione verso l'insufficienza ventricolare, si comprende perchè quello del rimodellamento rappresenti uno dei capitoli in maggior evoluzione della moderna Cardiologia, che dovremo

affrontare in maniera concreta con provvedimenti terapeutici in gran parte noti e anche nuovi, che comprenderanno presumibilmente farmaci attivi prevalentemente nella fase precoce e sostanze capaci di agire soprattutto tardivamente sui miociti necrotici e su quelli sani circostanti. Ai fini della sua identificazione e per la indispensabile stadiazione del fenomeno, la metodica ecocardiografica rivestirà negli anni futuri un ruolo ancora più decisivo, forse anche con l'introdu-

zione di nuovi parametri di misurazione. Tale validità dipende sia dalla ripetibilità ed innocuità che caratterizzano la metodica, sia dalla sua facilità di esecuzione. Il riconoscimento precoce e l'identificazione dello stadio evolutivo del processo, uniti alla maggiore efficacia nel prevenirlo e trattarlo in maniera adeguata, potranno consentire una consistente riduzione della morbilità e della mortalità tardive conseguenti a questa degenerazione post-infartuale. **TiM**

Bibliografia

1. **Sutton MGJ.** Left ventricular remodeling after I.M.A. Science Press Limited ed., Cleveland Street, London, 1996.
2. **Weiss JL, Bulkley BH, Hutchins GR.** Two-dimensional echocardiographic recognition of myocardial injury in man: comparison with post-mortem studies. *Circulation* 1981; 63:402-408
3. **Marfella R, Esposito K, Siniscalchi M, et al.** Effect of weight loss on cardiac synchronization and proinflammatory cytokines in premenopausal obese women. *Diabetes Care* 2004; 27:47-52.
4. **Urbina EM, Gidding SS, Bau W, et al.** Effect of body size, ponderosity, and blood pressure on left ventricular growth in children and young adults in the Bogalouosa Heart Study. *Circulation* 1995; 91:2400-2406.
5. **Pfeffer MA, Braunwald E.** Ventricular remodeling after myocardial infarction: experimental observations and clinical implications. *Circulation* 1990; 81:1161-1172.
6. **Michorowshi BL, Senaratne MRJ, Jugutt BI.** Myocardial infarct expansion. *Cardiovasc Rev Rep* 1987; 8:4-47.
7. **Weisman HF, Bulkley BH.** Myocardial infarct expansion, infarct extension and re-infarction: pathophysiologic concepts. *Progr Cardiovasc Dis* 1987; 30:73-110.
8. **Jugutt BI.** Modification of left ventricular remodeling after myocardial infarction. In: Dhalla NS, Beamish RE, Takeda N, et al. (eds.) *The failing heart.* Philadelphia: Lippincott-Raven 1995; 231-245.
9. **Baker KM, Chernin MI, Vixson SK, et al.** Renin-angiotensin system involvement in pressure-overload cardiac hypertrophy in rats. *Am J Physiol* 1990; 259:H324-H332.
10. **Sadoshima JI, Izumo S.** Signal transduction pathways of angiotensin II-induced c-fos gene expression in cardiac myocytes in vitro: roles of phospholipid-derived second messengers. *Circ Res* 1993; 73:424-438.
11. **Sadoshima JI, Qiu Z, Morgan JP, et al.** Angiotensin II and other hypertrophic stimuli mediated by G protein-coupled receptors activate tyrosine kinase, mitogen-activated protein kinase, and 90-Kd S6 kinase in cardiac myocytes: the critical role of Ca²⁺ dependent signaling. *Circ Res* 1995; 76:1-15.
12. **Shubeita HE, Mc Donough PM, Harris AN, et al.** Endothelin induction of inositol phospholipid hydrolysis sarcomere assembly, and cardiac gene reexpression in ventricular myocytes: a paracrine mechanism for myocardial cell hypertrophy. *J Biol Chem* 1990; 265:20555-20562.
13. **Weber KT, Brilla CG.** Pathological hypertrophy and cardiac interstitium: fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. *Circulation* 1991; 83:1849-1865.
14. **Weaver WD, Cerqueira M, Hallstrom AP, et al.** Prehospital-initiated vs hospital-initiated thrombolytic therapy: The Myocardial Infarction Triage and Intervention Trial *J Am Med Ass* 1993; 270:1211-1216.
15. **Hale SL, Kloner RA.** Left ventricular topographic alterations in the completely healed rat infarct caused by early and late coronary artery reperfusion. *Am Heart J* 1988; 116:1508-1513.
16. **Hochman JS, Choo H.** Limitation of infarct expansion by reperfusion independent of myocardial salvage. *Circulation* 1987; 75:299-306.
17. **Jugutt BI.** Effects of nitrate therapy on ventricular remodeling and function. *Am J Cardiol* 1993; 72:161G-168G.
18. **Jugutt BI.** Delayed effects of early infarct-limiting therapies on healing after myocardial infarction. *Circulation* 1985; 72:907-914.
19. **Ferrer MI, Bradley SE, Wheeler HO, et al.** Some effects of nitroglycerin upon the splanchnic, pulmonary and systemic circulation. *Circulation* 1966; 33:357-373.
20. **Jugutt BI, Becker IC, Hutchins GM, et al.** Effect of intravenous nitroglycerin on collateral blood flow and infarct size in the conscious dog. *Circulation* 1981; 63:17-28.
21. **Diodati J, Thiroux P, Latour JC, et al.** Effects of nitroglycerin at therapeutic doses on platelet aggregation in unstable angina pectoris and acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990; 66:683-688.

22. Sharpe N, Smith H, Murpy J, *et al.* Early prevention of left ventricular dysfunction after myocardial infarction with angiotensin-converting-enzyme inhibition. *Lancet* 1991; 337:872-876.
23. White HD, Norris RM, Brown MA, *et al.* Left ventricular end-systolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction. *Circulation* 1987; 76:44-51.
24. Pfeffer JM, Pfeffer MA, Braunwald E. Influence of chronic captopril therapy on the infarcted left ventricle of the rat. *Circ Res* 1985; 57:84-95.
25. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyè LA, *et al.* Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: results of the Survival and Ventricular Enlargement trial. *N Engl J Med* 1992; 327:669-677.
26. Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993; 342:821-828.
27. Ambrosioni E, Borghi C, Maggnani B. for the Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation (SMILE) Study Investigators: the effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995; 332:80-85.
28. Kober L, Torp-Pederson C, Carlsen JE, *et al.* A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995; 333:1670-1676.
29. Europa Collaborative Group. European trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease (EUROPA). *Lancet* 362; 782-788, 2003
30. Dahlof B. Effect of angiotensin II blockade on cardiac hypertrophy and remodeling: a review. *J Hum Hyper* 1995; 9 (suppl. 9):537-544.
31. Bohm M, Lippoldt A, Wiene W, *et al.* Reduction of cardiac hypertrophy in TGR (m REN2) by angiotensin II receptor blockade. *Mol Cell Biochem* 1996; 163/164:217-221.
32. Villareal FJ, Kim NN, Ungab GD, *et al.* Identification of functional angiotensin II receptors on rat cardiac fibroblasts. *Circulation* 1993; 88:2849-2861.
33. Pitt B, Zannad F, Remme WS, *et al.* The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. randomized Aldosterone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341:709-717.
34. International Cooperative Study Group. Reduction of infarct size with the early use of timolol in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1984; 310:9-15.
35. Waagstein F, Bristol MR, Swedberg K, *et al.* Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC). Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy (DMC). *Lancet* 1993; 342:1441-1446.
36. CAPRICORN Investigators. Effect of the Carvedilol in outcome with left ventricular dysfunction. A clinical study. *Lancet* 2001; 357:1385-1390.
37. Cacciapuoti F. Dalla disfunzione ventricolare all'insufficienza cardiaca. Pharma Project Group Edizioni Scientifiche, Saronno, 2003.
38. Opie LH. Role of Carnitine in fatty acid metabolism in normal and ischemic myocardium. *Am Heart J* 1979; 97:375-388.
39. Ferrari R, Cucchini F, Di Lisa F, *et al.* The effect of L-Carnitine on myocardial metabolism of patients with coronary artery disease. *Clin Trials J* 1984; 21:40-58.
40. Fujiwara M, Nakano T, Tamoto S, *et al.* Effect of L-Carnitine in patients with ischemic heart disease. *J Cardiol* 1991; 21:493-504.
41. Iliceto S, Scrutinio D, Bruzzi P, *et al.* Effects of L-Carnitine administration on left ventricular remodeling after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26:380-387.
42. Lopaschuk GD, Kozak R. Trimetazidine inhibits fatty acid oxidation in the heart (abstr). *J Cell Cardiol* 1998; 30:A112.
43. Tei C. New index for combined systolic and diastolic ventricular function. *J Cardiol* 1995; 26:135-136.
44. Tei C, Ling LH, Hodge DO, *et al.* New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function-A study in normals and dilated cardiomyopathy. *J Cardiol* 1995; 26; 357-366.
45. Cacciapuoti F, Arciello A, Fiandra M, *et al.* Index of myocardial performance after early phase of myocardial infarction in relation to its location. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; *in press*.

