

IPERTENSIONE ARTERIOSA POLMONARE



**Impariamo
a conoscerla
per conviverci**

**IPERTENSIONE
ARTERIOSA
POLMONARE**

Impariamo
a conoscerla
per conviverci



IPERTENSIONE ARTERIOSA POLMONARE IMPARIAMO A CONOSCERLA PER CONVIVERCI

Progetto editoriale a cura di Pisana Ferrari
Presidente Associazione AIPI Onlus

Revisione scientifica a cura della D.ssa Alessandra Manes
Centro di Diagnosi e Terapia dell'Ipertensione Arteriosa Polmonare, Istituto di Cardiologia,
Policlinico S. Orsola-Malpighi, Università di Bologna

Progetto grafico GRAPHILLUS di Giacinta Notarbartolo di Sciara
Via Carlo Matteucci, 4 - 20129 Milano - graphill@iol.it

Prima stampa dicembre 2007
Ristampa marzo 2011
Tipolitografia ITALGRAFICA srl, Veveri Novara

Realizzato con il contributo di Eli Lilly Italia SpA

<i>Prefazione</i>	5
1. Evoluzione delle conoscenze scientifiche sull'Iipertensione Arteriosa Polmonare	8
2. Le varie forme di Iipertensione Polmonare	11
2.1. Cause	11
2.2. Classe diagnostica	11
3. L'Iipertensione Arteriosa Polmonare	14
3.1. IAP idiopatica	14
3.2. IAP familiare	14
3.3. IAP legata ad assunzione di farmaci anoressizzanti	15
3.4. IAP associata	15
3.4.a. IAP associata a malattie del tessuto connettivo	15
3.4.b. IAP associata a cardiopatie congenite	16
3.4.c. IAP associata a ipertensione portale	16
3.4.d. IAP associata a HIV	16
3.4.e. Forme rare di IAP associata	17
3.5. IAP persistente del neonato	17
3.6. IAP e malattia venocclusiva polmonare	17
4. La funzione del cuore nella circolazione polmonare	18
5. I sintomi e i segni clinici dell'Iipertensione Arteriosa Polmonare	20
5.1. Sintomi	20
5.2. Segni clinici	20
5.3. Prevenzione e screening	21
6. La diagnosi di Iipertensione Polmonare	22
6.1. Elettrocardiogramma	22
6.2. Raggi X torace	22
6.3. Ecocardiogramma	23
7. La definizione della classe diagnostica OMS	24
7.1. Prove di funzionalità respiratoria	24
7.2. Emogasanalisi	24
7.3. Scintigrafia polmonare	24
7.4. Angiografia polmonare e TC toracica	25
7.5. Eco con contrasto, eco-doppler e altre analisi	26
7.6. Cateterismo cardiaco	26
7.7. Test dei 6 minuti di cammino	28
7.8. Definizione della classe funzionale	28
8. Le principali vie terapeutiche	30
8.1. Diuretici	30
8.2. Anticoagulanti	30
8.3. Digitale	31
8.4. Calcioantagonisti	31
8.5. Ossigenoterapia	32
8.6. Prostanoidi	34
8.6.a. Epoprostanolo/Flolan	34
8.6.b. Treprostinil/Remodulin	36
8.6.c. Iloprost/Ventavis	38
8.6.d. Beraprost e prostanoidi per via orale	39
8.7. Antagonisti recettoriali dell'endotelina-I	39

8.7.a. Bosentan/Tracleer	41
8.7.b. Ambrisentan/Volibris	42
8.8. Inibitori della fosfodiesterasi quinta	42
8.8.a. Sildenafil/Revatio	43
8.8.b. Tadalafil/Adcirca	44
8.9. Terapie di combinazione	44
9. La definizione della corretta via terapeutica	46
9.1. Misure generali	49
9.2. Riferimento a un centro specializzato	49
9.3. Definizione della linea terapeutica	50
9.4. Soluzioni chirurgiche	51
10. Le soluzioni chirurgiche	52
10.1. Settostomia atriale	52
10.2. Trapianto di polmoni o cuore-polmoni	53
10.3. Endoarterectomia polmonare	56
11. I nuovi orientamenti della ricerca	58
11.1. Terapie di combinazione	58
11.2. Molecole in fase di studio	58
11.3. Medicina rigenerativa	59
11.4. Strumenti di somministrazione dei farmaci	59
11.5. Trapianto	59
12. Studi clinici e approvazione di nuovi farmaci	60
12.1. Incentivi alla ricerca su farmaci per malattie rare	60
12.2. Studi clinici o clinical trials	60
12.3. Partecipazione dei pazienti agli studi clinici	62
13. Il ruolo delle associazioni di pazienti	64
13.1. Associazioni di pazienti con malattie rare	65
13.2. Associazioni di pazienti con IAP	66
13.3. AIPI e sue attività	66
14. Leggi a tutela dei pazienti con malattie rare e/o invalidanti	68
14.1. Esenzione dal ticket	68
14.2. Invalidità civile	68
14.3. Handicap	69
14.4. Assistenza domiciliare	69
15. La malattia attraverso le testimonianze dei pazienti	70
16. Conclusioni e consigli pratici	88
Appendici:	
I. Tabelle di riepilogo	92
II. Glossario e lista abbreviazioni	94
III. Links e riferimenti bibliografici	96
IV. I tuoi appuntamenti dal medico	98
V. Vuoi parlare al tuo medico di...	99
VI. Schema di assunzione dei farmaci	100
VII. I tuoi numeri utili	101
VIII. Le vostre note	102

Spossatezza, affanno e svenimenti sono alcuni dei sintomi di una malattia rara e poco conosciuta della circolazione polmonare nota come Ipertensione Arteriosa Polmonare (IAP). Nelle persone colpite le alterazioni strutturali dei vasi sanguigni dei polmoni creano un'aumentata resistenza al flusso del sangue pompato dal cuore. Questo determina un progressivo affaticamento per il ventricolo destro che può culminare nello scompenso cardiaco. L'IAP può comparire isolatamente (forma idiopatica o primaria) oppure può essere associata ad altre patologie come ad esempio cardiopatie congenite, malattie del tessuto connettivo, HIV e ipertensione portale.

Fino a pochi anni fa le risorse terapeutiche erano poche e nei casi più avanzati si ricorreva al trapianto dei polmoni o cuore-polmoni. Negli ultimi anni sono stati fatti notevoli progressi e le nuove modalità di trattamento medico consentono di migliorare la qualità di vita dei pazienti e di ridurre il ricorso alla chirurgia. Sono inoltre in corso ricerche volte alla scoperta di strategie terapeutiche innovative che potranno ulteriormente migliorare le prospettive dei pazienti.

Nonostante questi progressi i problemi con cui si devono confrontare i pazienti sono ancora molti. Infatti l'IAP è tuttora poco conosciuta sia dai medici sia dalla popolazione generale. Questo porta da un lato a difficoltà e ritardi nella diagnosi e dall'altro al fatto che i pazienti molte volte si rivolgono al medico quando la malattia è già in fase avanzata. Sono inoltre relativamente pochi i centri medici con le competenze e l'esperienza necessarie per garantire ai pazienti la disponibilità e l'assistenza relativi ai vari trattamenti medici, alcuni dei quali sono complessi e di difficile gestione. Spesso sono necessari lunghi viaggi per raggiungere i centri medici, con tutte le difficoltà del caso, soprattutto visto che la malattia richiede controlli periodici. Altri problemi riguardano le procedure amministrative per ottenere i farmaci e il riconoscimento di eventuali esenzioni dal ticket, invalidità ecc. Infine i pazienti sono pochi - in Italia

si stima siano poche migliaia - e sparsi sul territorio: di conseguenza mancano occasioni di incontro e confronto per condividere esperienze e problemi.

L'AIPI, Associazione Ipertensione Polmonare Italiana, è un'organizzazione non lucrativa di utilità sociale (Onlus) costituita nel 2001 da un gruppo di pazienti affetti da IAP in cura presso il Centro di Diagnosi e Terapia dell'Iipertensione Arteriosa Polmonare del Policlinico S. Orsola-Malpighi di Bologna. L'associazione si prefigge di migliorare il benessere dei pazienti e dei loro familiari attraverso forme di supporto personale, organizzativo ed economico. AIPI offre ai suoi soci informazioni e assistenza su questioni pratiche inerenti la malattia, occasioni di incontro e di socializzazione, supporto psicologico e aiuto economico.

La diffusione di informazioni, prevalentemente attraverso il notiziario AIPInews, rientra nell'ottica di fornire ai pazienti gli strumenti per un maggiore coinvolgimento nella gestione della propria malattia - il cosiddetto empowerment - al fine di costruire con il proprio medico una sorta di "alleanza terapeutica" e, in generale, far meglio valere i propri diritti. Questa pubblicazione è nata dal desiderio di raccogliere il materiale pubblicato nel corso degli anni, rielaborato intorno ai temi ritenuti di principale interesse, per offrire agli associati un "manuale" pratico e di facile lettura. Da quando il manuale è uscito la prima volta, nel 2007, vi sono state alcune importanti novità sia nel campo dell'approvazione di nuovi farmaci e sviluppi nella ricerca, sia per quanto riguarda l'aggiornamento delle linee guida europee sull'IAP. Dovendo rivedere una parte dei testi, abbiamo colto l'occasione per integrare alcuni capitoli come ad esempio quello sull'evoluzione storica delle conoscenze sulla malattia e la sezione sulle forme di IAP cosiddette "associate". È stata riveduta anche la numerazione all'interno dei capitoli per rendere più agevole la lettura. Infine abbiamo sostituito la maggior parte delle storie dei pazienti per dare la parola anche a coloro che non ne avevano ancora avuto l'opportunità.

I primi capitoli di questo manuale trattano gli aspetti più prettamente scientifici della malattia e descrivono i sintomi, gli strumenti diagnostici, le terapie mediche e le soluzioni chirurgiche attualmente in uso e i filoni di indagine più promettenti per la ricerca scientifica negli anni a venire. Nella seconda parte del volume l'accento è posto sugli aspetti pratici della malattia, con la descrizione delle varie previdenze e del ruolo di supporto svolto dalle associazioni. Il vissuto della malattia è raccontato direttamente dai pazienti, attraverso alcune biografie selezionate tra le tante pubblicate negli ultimi anni sul nostro notiziario. Queste storie contribuiscono anche a rendere più concreti i vari temi medici trattati e sono fonte di utili insegnamenti su come affrontare la malattia e tutto ciò che comporta in termini di disagi e difficoltà. Le conclusioni riassumono i principali argomenti trattati e contengono alcuni consigli pratici per i pazienti. Nell'appendice una tabella di riepilogo, il glossario dei termini medici e una lista di links potranno facilitare la comprensione dei testi e permettere eventuali approfondimenti, mentre le schede da completare potranno servire da spunto ai nostri pazienti per una migliore integrazione della malattia nella vita di tutti i giorni.

Una pubblicazione come questa non può certamente coprire ogni singolo aspetto di una malattia così complessa come l'Iipertensione Arteriosa Polmonare. Inoltre ogni caso clinico è diverso dall'altro e di conseguenza nulla può sostituire il parere del proprio medico di riferimento. Ci auguriamo che essa possa comunque contribuire a fare capire meglio la malattia ai nostri pazienti, ai loro familiari e a chi per un motivo o l'altro si è interessato all'Iipertensione Arteriosa Polmonare e si è avvicinato alla nostra Associazione.

I nostri più sentiti ringraziamenti vanno a tutti coloro che in vari modi ci hanno sostenuto generosamente in questi anni.



Presidente AIPI

I. Evoluzione delle conoscenze scientifiche sull'IAP

La circolazione polmonare è un processo molto importante che coinvolge sia il cuore che i polmoni e permette l'ossigenazione del sangue. Nei pazienti con Ipertensione Arteriosa Polmonare (IAP) la circolazione polmonare presenta delle importanti disfunzioni a causa dell'ispessimento e restringimento dei vasi sanguigni. Per molti secoli gli studiosi non riuscirono a capire come funzionasse la circolazione polmonare. Nel XIII secolo uno studioso arabo per primo riuscì a identificare il meccanismo che ne era alla base. Verso la fine dell'Ottocento il patologo tedesco Ernst von Romberg, nel corso di studi su cadaveri, individuò le lesioni ai vasi sanguigni dei polmoni provocate dall'IAP. Egli si avvale anche di analisi precedenti realizzate dallo scienziato italiano Corrado Tommasi Crudeli, dell'Università di Bologna. Si dovette tuttavia aspettare fino ai primi decenni del 1900 per poter misurare la pressione polmonare direttamente nei pazienti, tramite una tecnica che è ancora valida, il cateterismo cardiaco. Il primo medico ad avere l'intuizione dell'interesse scientifico di questa indagine fu il Dott. Werner Theodor



1891

L'Ipertensione Arteriosa Polmonare viene descritta dal patologo tedesco Ernst von Romberg mediante studi di anatomia patologica.



Anni '50

In questi anni viene messa a punto la tecnica del cateterismo cardiaco che misura direttamente la pressione polmonare.



Anni '60 - '70

Una "epidemia" di IAP dovuta all'assunzione di farmaci anoresizzanti porta la malattia all'attenzione del grande pubblico.



1973

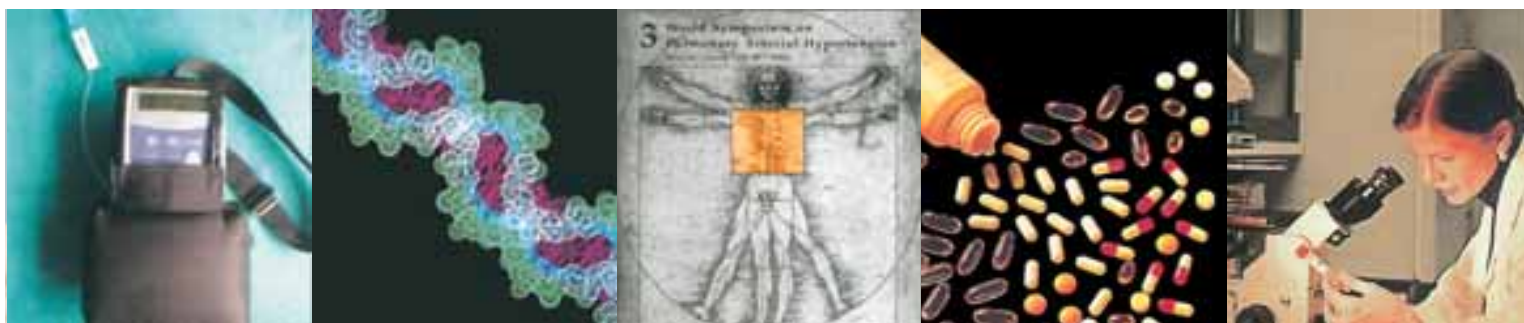
L'OMS organizza il primo Convegno internazionale sull'Ipertensione Polmonare a Ginevra nel corso del quale viene stabilita una prima classificazione diagnostica.



1982

L'équipe diretta dal Prof. John R. Vane riceve il Premio Nobel per la scoperta del ruolo della prostaciclina nella circolazione polmonare.

Otto Forssmann, un urologo, che realizzò il primo cateterismo cardiaco su se stesso nel 1929, con l'ausilio di una sonda utilizzata in urologia. Forssmann ricevette insieme alla sua équipe il premio Nobel nel 1956 per questa scoperta. La tecnica fu successivamente perfezionata dagli studiosi Swan e Ganz, che inventarono il dispositivo ancora in uso (il catetere Swan-Ganz). La malattia rimase tuttavia praticamente sconosciuta sino agli anni '60 -'70 quando una "epidemia" di IAP dovuta all'assunzione di farmaci anoressizzanti portò la malattia all'attenzione del grande pubblico e delle istituzioni. Nel corso di un importante convegno organizzato dalla Organizzazione Mondiale per la Sanità (OMS), che si svolse a Ginevra nel 1973, fu infatti proposta una prima classificazione diagnostica. A questa conferenza seguirono la Conferenza Internazionale di Evian nel 1998 e quella di Venezia del 2003 durante la quale fu definito un algoritmo terapeutico successivamente ripreso dalle Linee Guida sulla diagnosi e cura dell'IAP della Società Europea di Cardiologia.



Anni '90

Vengono sviluppati il primo prostanoido per via endovenosa, l'epoprostenolo, e il bosentan, antagonista recettoriale dell'ET-1 (ERA) per via orale.

2000-2002

Viene scoperto il BMPR2, un gene responsabile della forma familiare di IAP; nuovi derivati della prostaciclina (iloprost inalatorio, treprostiril sottocutaneo, beraprost).

2003

Primo algoritmo terapeutico dell'IAP *evidence based* approvato al Convegno internazionale sull'Ipertensione Polmonare di Venezia.

2005-2010

Vengono approvati nuovi farmaci per via orale: sildenafil e tadalafil (inibitori della PDE-5) e ambri-sentan (ERA). Viene introdotta la terapia di combinazione.

2011...

Filoni di indagine promettenti riguardano terapie di combinazione e molecole che agiscono su meccanismi patobiologici diversi da quelli delle tre classi approvate.

Dal punto di vista delle vie terapeutiche le tappe più importanti sono rappresentate dalla scoperta dei meccanismi di base delle tre “famiglie” di farmaci della nuova generazione: i prostanoidi, gli antagonisti recettoriali dell’endotelina ET-1 (detti “ERA”) e gli inibitori della fosfodiesterasi 5 (“PDE-5”).

I prostanoidi sono farmaci a base di prostaciclina, una sostanza che svolge una funzione importante nella circolazione polmonare in quanto esercita effetti antiproliferativi e di vasodilatazione. Tra questi vi sono l’epoprostenolo/Flolan, il treprostinil/Remodulin, l’iloprost/Ventavis e il beraprost. La prostaciclina venne scoperta negli anni ’70 da un’équipe diretta dallo studioso inglese John Vane, che nel 1982 vinse il premio Nobel. Il primo farmaco della famiglia degli ERA ad essere approvato è stato il bosentan/Tracleer, le cui proprietà nel trattamento dell’IP furono scoperte verso la metà degli anni ’90. Gli inibitori della PDE-5 rappresentano un’ulteriore via terapeutica significativa e il primo di tali farmaci ad essere approvato per l’indicazione di IAP (nel 2005) è stato il sildenafil/Revatio, precedentemente utilizzato in pazienti con disfunzione erettile (Viagra). Nel frattempo si sono aggiunti altri farmaci della famiglia degli ERA, l’ambrisentan/Volibris e di quella degli inibitori della PDE-5, il tadalafil/Adcirca.

I filoni di indagine più promettenti per il futuro riguardano le terapie di combinazione tra le varie classi farmacologiche: prostanoidi, antagonisti recettoriali dell’endotelina, inibitori della PDE-5. Inoltre sono in fase di sviluppo nuove molecole che interferiscono con meccanismi patobiologici diversi da quelli tradizionali, già da noi presi in esame e che potrebbero rappresentare in futuro nuove classi terapeutiche. Gli sviluppi delle terapie sono andate di pari passo con quelle in campo chirurgico e oggi la prognosi e la qualità della vita dei pazienti affetti da IAP sono notevolmente migliorate rispetto anche a pochi anni fa.

2. Definizioni e classificazione diagnostica secondo l'OMS

Ipertensione Polmonare (IP) significa letteralmente: pressione alta nei vasi polmonari. Quando si parla di IP come “malattia” in realtà si intendono delle situazioni cliniche a volte anche molto diverse tra di loro, ma accomunate da un valore elevato di pressione nella circolazione polmonare.

La pressione polmonare viene espressa in millimetri (mm) di mercurio (Hg) e si parla di IP quando la pressione arteriosa media in arteria polmonare (PAP) supera i 25 mmHg a riposo.

L'IP può essere legata a molti fattori:

2.1. Cause

- a volte la causa dell'IP è *ignota* (si parla della forma idiopatica);
- a volte l'IP è *associata* ad altre patologie (ovvero ha un'incidenza maggiore nei soggetti affetti da alcune patologie rispetto alla popolazione generale);
- a volte l'IP è una *conseguenza* prevedibile di altre patologie.

La prima classificazione diagnostica internazionale è stata proposta dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) nel 1973 (Congresso di Ginevra) ed è stata riveduta e aggiornata di recente, nel febbraio 2008 (Congresso di Dana Point, USA).

2.2. Classe diagnostica

La nuova classificazione diagnostica di Dana Point comprende cinque classi principali di IP caratterizzate da aspetti clinici e terapeutici comuni. Lo scopo di tale classificazione è stato quello di distinguere le forme di Ipertensione Arteriosa Polmonare (IAP), ossia le condizioni in cui l'aumento di PAP è dovuto a una patologia intrinseca del microcircolo polmonare (Gruppo 1), dalle condizioni in cui l'aumento di PAP rappresenta una conseguenza di altre patologie: lo scompenso ventricolare sinistro sistolico o diastolico e le malattie valvolari (Gruppo 2), le malattie del parenchima polmonare e/o l'ipos-

siemia (Gruppo 3), il cuore polmonare cronico tromboembolico (CPCTE, Gruppo 4) e le condizioni cliniche rare in cui la IP è legata al coinvolgimento diretto o alla compressione *ab estrinseco* dei vasi polmonari (Gruppo 5).

La precisa identificazione della classe diagnostica, ossia l'esatta definizione del meccanismo fisiopatologico alla base dell'aumento dei valori di PAP, è di fondamentale importanza per la corretta gestione clinica del paziente affetto da IP: infatti, le implicazioni prognostiche e la strategia terapeutica sono completamente differenti tra le varie classi anche a parità di valori di PAP (vedi capitolo n. 9).

- **Gruppo 1:** comprende le forme di Ipertensione Arteriosa Polmonare (IAP) in cui l'aumento della PAP è determinato da un processo patologico (vedi figura a lato), definito arteriopatia polmonare ipertensiva, che coinvolge primitivamente la circolazione polmonare. Appartengono a questa classe la forma idiopatica, familiare, e l'IAP legata all'assunzione di farmaci o tossine e associata ad alcune condizioni cliniche predisponenti. Queste condizioni anche se molto eterogenee tra di loro hanno marcate analogie a livello di presentazione clinica e di strategia terapeutica.
- **Gruppo 2:** comprende le patologie del cuore sinistro nelle quali lo sviluppo di IP è conseguenza dell'aumento della pressione in atrio sinistro che si trasmette a ritroso nella circolazione polmonare.
- **Gruppo 3:** comprende le condizioni nelle quali l'IP è la conseguenza di malattie dell'apparato respiratorio, come la bronco-pneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) e le malattie interstiziali polmonari.
- **Gruppo 4:** si riferisce al cuore polmonare cronico tromboembolico (CPCTE), una forma particolare di IP che deriva dall'ostruzione meccanica dei vasi polmonari da parte di tromboemboli venosi.

- **Gruppo 5:** si riferisce a condizioni rare in cui l'IP è legata al coinvolgimento diretto dei vasi polmonari.

Vi è spesso confusione tra l'ipertensione Polmonare (IP) e l'ipertensione Arteriosa Polmonare (IAP). In questa trattazione verrà discussa l'ipertensione Arteriosa Polmonare (IAP, Gruppo I), la forma più rara di IP.

Inoltre, verrà dedicato un breve spazio al cuore polmonare cronico tromboembolico (CPCTE, Gruppo 4), una rara condizione caratterizzata da IP che è possibile trattare chirurgicamente.

Che cosa succede nell'arteria polmonare dei pazienti con IAP (Gruppo I)



▲ **Arteriola polmonare normale**

- Parete vascolare molto sottile che garantisce una notevole elasticità al vaso
- Lume vascolare molto ampio che garantisce un flusso ematico adeguato

▲ **Arteriopatia ipertensiva polmonare**

- Progressivo aumento di spessore delle tonache della parete vascolare che compromette l'elasticità del vaso sanguigno e riduce il calibro del lume fino alla sua completa oblitterazione

3. L'Ipertensione Arteriosa Polmonare

In questo capitolo verranno analizzate le varie forme dell'Ipertensione Arteriosa Polmonare (IAP, Gruppo I). Ricordiamo che Gruppo I si riferisce alla classe diagnostica dell'OMS di cui al capitolo precedente. L'Ipertensione Arteriosa Polmonare comprende diverse condizioni cliniche:

- 3.1.** IAP idiopatica (IAP_I);
- 3.2.** IAP familiare;
- 3.3.** IAP legata all'assunzione di farmaci anoressizzanti;
- 3.4.** IAP associata (IAPA) ad alcune condizioni cliniche predisponenti: malattie del tessuto connettivo (a), cardiopatie congenite (b), ipertensione portale (c), infezione da HIV (d), schistosomiasi e anemie emolitiche croniche (e);
- 3.5.** IAP persistente del neonato;
- 3.6.** IAP e malattia venocclusiva polmonare.

Tutte queste condizioni, pur clinicamente eterogenee, sono accumulate da un identico substrato istopatologico definito arteriopatia ipertensiva polmonare: si tratta di un processo patologico che origina nella microcircolazione polmonare ed è caratterizzato dalla proliferazione incontrollata delle cellule della parete vascolare con progressiva riduzione di calibro delle arteriole polmonari. Tuttavia, anche se la IAP origina nei vasi polmonari, i sintomi della malattia sono legati alla capacità del ventricolo destro di gestire valori di pressione molto elevati.

3.1. IAP idiopatica La forma idiopatica di IAP è una forma rara le cui cause sono tuttora ignote. Essa interessa prevalentemente soggetti giovani, nei 2/3 dei casi di sesso femminile. L'incidenza della malattia nella popolazione generale è di 2 casi per milione per anno.

3.2. IAP familiare La forma familiare rappresenta circa il 10% circa dei casi della forma idiopatica. Uno dei geni responsabili, il BM_{PR}2, è stato individuato nel 2001. Solo il 10-20% delle persone con il gene sviluppa la malattia (si può quindi essere portatore sano) ed

essa può saltare alcune generazioni. Le osservazioni su alberi genealogici evidenziano un trend di anticipazione genetica (nelle generazioni successive la malattia si sviluppa in età più precoce).

In una esigua percentuale di soggetti che hanno assunto farmaci anoressizzanti per via orale (farmaci per dimagrire) è stato documentato lo sviluppo di IAP. La prima “epidemia” risale agli anni '60-'70. Il divieto alla commercializzazione di fenfluramina e dexfenfluramina disposta dalle autorità sanitarie negli Usa ed Europa ridurrà in futuro l'incidenza di questa forma di IAP anche se è possibile che la malattia si manifesti diversi anni dopo l'assunzione.

3.3. IAP legata ad assunzione di farmaci anoressizzanti

A volte l'IAP è associata ad altre patologie (ovvero ha un'incidenza maggiore nei soggetti affetti da alcune patologie rispetto alla popolazione generale).

3.4. IAP associata

La IAP è una nota complicanza delle malattie del tessuto connettivo come la sclerosi sistemica, il lupus eritematoso sistemico, la connettivite mista e, più raramente, l'artrite reumatoide, la dermatomiosite e la sindrome di Sjögren. La sclerosi sistemica, particolarmente nella sua variante limitata in passato definita come sindrome CREST, rappresenta la principale malattia del tessuto connettivo associata a IAP. Nelle maggiori casistiche di pazienti affetti da sclerosi sistemica, la prevalenza di IAP confermata emodinamicamente varia tra il 7 e il 12%. Nei pazienti con malattie del tessuto connettivo, l'IP può anche rappresentare una conseguenza della fibrosi polmonare: in questi casi non è presente una malattia primitiva dei vasi polmonari ma i processi patologici riguardano principalmente il parenchima polmonare. Per queste ragioni i pazienti con fibrosi polmonare non vanno trattati con i farmaci sviluppati per l'IAP e il trattamento deve essere rivolto alle alterazioni strutturali del polmone e alla correzione dell'ipossiemia.

3.4.a. IAP associata a malattie del tessuto connettivo

**3.4.b. IAP
associata
a cardiopatie
congenite**

La prevalenza della IAP in pazienti adulti affetti da cardiopatie congenite sembrerebbe essere compresa tra il 5 e il 10%. La presenza del difetto cardiaco congenito è responsabile dello *shunt* (passaggio) di sangue dalle sezioni cardiache di sinistra (che presentano livelli di pressione più elevati) alle sezioni cardiache di destra (che presentano livelli di pressione più bassi), con un conseguente aumento del flusso di sangue attraverso i polmoni. La persistenza nel tempo di un aumentato flusso ematico e di elevati regimi di pressione a livello delle strutture vascolari polmonari può danneggiare l'endotelio vascolare e favorire lo sviluppo della tipica arteriopatia ostruttiva polmonare (identica a quella che si osserva nella IAPI) caratterizzata dall'aumento delle RAP. Quando e se le RAP raggiungono o superano le resistenze vascolari sistemiche, si realizza l'inversione dello *shunt* attraverso il difetto e si manifestano i segni clinici della sindrome di Eisenmenger, come ad esempio la cianosi.

**3.4.c. IAP
associata
a ipertensione
portale**

La IAP è una complicanza ben nota delle patologie epatiche croniche. Il principale fattore di rischio per lo sviluppo di IAP sembrerebbe essere rappresentato dall'ipertensione portale e non tanto dalla specifica patologia epatica. In due studi condotti in pazienti in lista per trapianto di fegato è stata documentata una prevalenza di IP del 4% e del 3.5%, rispettivamente. Il meccanismo alla base dello sviluppo di IAP in presenza di ipertensione portale non è chiaro. La presenza di *shunt* porto-sistemiche potrebbe permettere a sostanze vasocostrittrici e con proprietà proliferative, normalmente metabolizzate dal fegato, di raggiungere la circolazione polmonare. Il quadro clinico dei pazienti affetti da ipertensione porto-polmonare è sostanzialmente sovrapponibile a quello dei pazienti con IAPI anche se possono essere presenti segni e sintomi legati alla epatopatia di base.

**3.4.d. IAP
associata a HIV**

La IAP è una rara ma ben nota complicanza dell'infezione da HIV. In un ampio studio prospettico sono stati osservati 3.349 pazienti con infezione HIV per un periodo di 5.5 anni ed è stato

documentato che l'incidenza cumulativa di IP è stata dello 0.57% che corrisponde ad un'incidenza annuale dello 0.1%. Questi dati sono stati confermati da studi recenti. Il meccanismo patogenetico alla base dello sviluppo della IAP nei pazienti affetti da infezione da HIV non è noto. La IAP associata ad infezione da HIV presenta caratteristiche cliniche, emodinamiche e istopatologiche simili alla IAPI e non risulta correlata alla modalità di trasmissione dell'infezione e al grado di immunodepressione.

Le forme di IAP associate a schistosomiasi e anemie emolitiche croniche sono estremamente infrequenti.

3.4.e. Forme rare di IAP associata

La IP persistente del neonato è inclusa nel Gruppo I della IAP anche se la storia naturale, la terapia e la prognosi di questa condizione sono caratterizzate da significative differenze rispetto alle altre forme di IAP e per tale motivo la IP persistente del neonato non è stata inclusa in questa trattazione.

3.5. IAP persistente del neonato

Nella nuova classificazione di Dana Point viene identificato un Gruppo I' che include la malattia venocclusiva polmonare e l'emangiomatosi polmonare capillare. Pur essendo condizioni rare, sia la malattia venocclusiva polmonare sia l'emangiomatosi capillare polmonare vengono sempre più frequentemente riconosciute come cause di IAP. Esse sono state classificate in un sottogruppo specifico della classificazione clinica (Gruppo I') in quanto presentano differenze di ordine istopatologico (interessamento del distretto vascolare venoso e capillare oltre che del distretto arterioso), clinico e terapeutico (scarsa tolleranza ai vasodilatatori polmonari) rispetto alle altre forme di IAP incluse nel Gruppo I; mentre la presentazione clinica è spesso indistinguibile da quella dei pazienti affetti da IAPI. La malattia veno-occlusiva polmonare e l'emangiomatosi capillare polmonare presentano alcune caratteristiche comuni, in particolare le alterazioni che si realizzano a carico del parenchima polmonare.

3.6. IAP e malattia venocclusiva polmonare

4. La funzione del cuore nella circolazione polmonare

L'IAP è una malattia dei polmoni che provoca grave affaticamento per il cuore e può portare a scompenso cardiaco. Per capire meglio il perchè è utile fare una breve descrizione della normale interazione tra cuore e circolazione polmonare (vedi tabella nella pagina seguente). La circolazione polmonare permette l'ossigenazione del sangue. Il cuore funge da "pompa" e spinge il sangue venoso nei polmoni:

- il sangue venoso arriva dai vari organi del corpo nella parte destra del cuore;
- dalla parte destra e più precisamente dal ventricolo destro del cuore il sangue viene pompato nei polmoni attraverso l'arteria polmonare;
- all'interno dei polmoni avviene un processo di scambi gassosi attraverso il quale il sangue viene arricchito di ossigeno;
- il sangue ossigenato ritorna nella parte sinistra del cuore e da lì riparte per raggiungere e alimentare i vari organi del corpo.

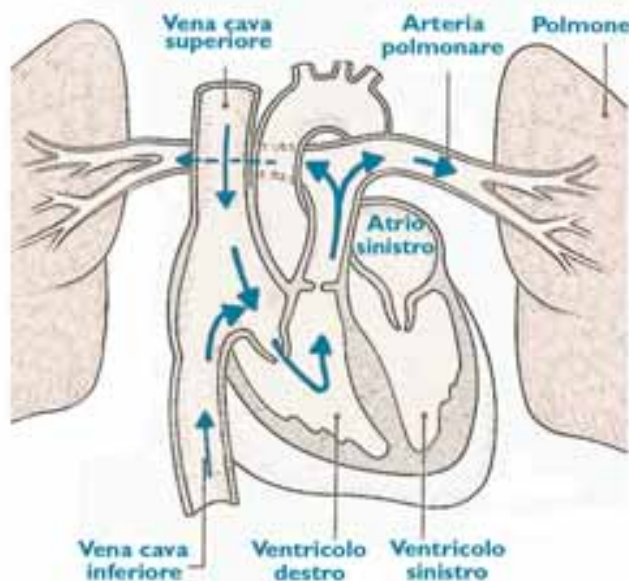
La circolazione polmonare delle persone affette da IAP è caratterizzata da lesioni strutturali che tendono a restringere e a ostruire il lume dei vasi (vedi figura a pag. 13). Le conseguenze di queste alterazioni dei vasi polmonari sono:

- il ventricolo destro incontra resistenza nel pompare il sangue venoso nei polmoni;
- il costante sovraccarico di lavoro sostenuto provoca "affaticamento" del ventricolo destro che, per compensare (cioè per diventare più efficiente), si ipertrofizza e si dilata;
- questi meccanismi di compenso permettono al ventricolo di mantenere una funzione soddisfacente per un periodo limitato; con il passare del tempo il ventricolo destro perde progressivamente la sua efficienza e non riesce più a pompare una quantità sufficiente di sangue nei polmoni.

La compromissione della funzione del ventricolo destro legata all'esaurimento dei meccanismi di compenso (definita appunto scompenso cardiaco) determina:

- aumento del sangue che ristagna nel ventricolo e nelle vene, ciò favorisce lo sviluppo degli edemi e dell'ascite;
- riduzione della portata cardiaca, responsabile di una minor perfusione degli organi del corpo.

È chiaro che la capacità di compenso del ventricolo destro rappresenta il fattore che determina lo sviluppo dei sintomi e la prognosi dei pazienti con IAP.



**Schematizzazione del sistema
cardio-circolatorio con indicazione (freccie)
della direzione del flusso sanguigno**

5. I sintomi e i segni clinici dell'IAP

5.1. Sintomi I primi sintomi dell'IAP sono generalmente rappresentati da:

- affanno di respiro (dispnea) per livelli variabili di sforzo
- stanchezza (astenia)
- svenimenti, sincopi

Questi sintomi sono strettamente correlati alla disfunzione del ventricolo destro. Infatti l'affanno di respiro è dovuto al ridotto apporto di ossigeno alle zone periferiche del corpo che dipende dalla riduzione della quantità di sangue che il ventricolo destro è in grado di pompare nel circolo polmonare. La scarsa crescita della portata cardiaca durante l'esercizio è anche responsabile di astenia e di sincopi da sforzo.

Altri sintomi meno frequenti o relativi a stadi più avanzati della malattia sono:

- tosse secca e disfonia (alterazione della voce)
- dolori toracici da sforzo (angina)
- emottisi (sangue dalla bocca)

La tosse secca e la disfonia sono legate alla compressione del nervo laringeo ricorrente da parte del ramo sinistro dell'arteria polmonare dilatata. L'angina da sforzo invece è conseguente alla perfusione inadeguata delle pareti ipertrofiche del ventricolo destro (costantemente sottoposto a un sovraccarico di lavoro). Le emottisi, che si manifestano con emorragie provenienti dalle vie aeree, si realizzano il più delle volte a seguito della rottura di arteriole bronchiali dilatate.

5.2. Segni clinici I segni clinici principali sono rappresentati da:

- estremità fredde e cianotiche a causa della ridotta portata cardiaca e del ridotto apporto di ossigeno ai tessuti periferici dell'organismo;

- gonfiore alle gambe (edemi), aumento di volume del fegato (epatomegalia), raccolta di liquidi nell'addome (ascite) si osservano in presenza di scompenso ventricolare destro a causa della ritenzione di liquidi.

I primi sintomi dell'IAP sono comuni a molte altre condizioni (sono detti aspecifici) e inoltre:

- la malattia è poco conosciuta non solo a livello generale ma anche all'interno della classe medica;
- i pazienti spesso si recano dal medico solo quando i sintomi sono già molto avanzati.

Per questi motivi vi possono essere ritardi nel formulare una diagnosi corretta e l'IAP può anche essere confusa con altre patologie (cardiopatia ischemica, asma) e perfino con disturbi psichici (stati di ansia, stress, depressione).

Nel caso dell'IAP non è purtroppo possibile parlare di prevenzione, ma può essere utile sottoporre a esami diagnostici i soggetti potenzialmente a rischio per precedenti familiari (predisposizione genetica) o perché affetti da condizioni cliniche potenzialmente associate a IAP (ad esempio la sclerodermia).

5.3. Prevenzione e screening

Una volta accertata la presenza di IAP sono comunque da evitare situazioni che potrebbero ulteriormente aggravare la malattia. In particolare è assolutamente sconsigliata la gravidanza che, per il sovraccarico aggiuntivo che determina per il cuore, comporta rischi altissimi per la madre e il nascituro. Per tale motivo, se l'IAP viene scoperta durante la gravidanza o in caso di gravidanza accidentale, le linee guida della Società Europea di Cardiologia (vedi capitolo 9) ne suggeriscono l'interruzione. I metodi anticoncezionali vanno discussi con i medici di riferimento.

6. La diagnosi di Ipertensione Polmonare

La diagnosi precoce è importantissima e permette di migliorare notevolmente la prognosi e la qualità della vita dei pazienti affetti da IAP. I principali strumenti diagnostici nella valutazione del soggetto con sospetta IAP sono i seguenti:

6.1. elettrocardiogramma (ECG)

6.2. radiografia del torace (RX)

6.3. eco-cardiogramma (ECO)

6.1. Elettrocardiogramma

L'elettrocardiogramma è un'indagine non invasiva che si effettua in ambulatorio. Alcuni elettrodi applicati al torace e alle estremità del paziente registrano l'attività elettrica del cuore e permettono di documentare la presenza di alterazioni cardiache strutturali come l'ipertrofia e il sovraccarico del ventricolo destro.



ECG tipico di paziente con IAP di grado severo: documenta la presenza di ipertrofia con sovraccarico del ventricolo destro.

6.2. Raggi X torace

La radiografia del torace permette di documentare l'aumento delle dimensioni del cuore (cardiomegalia) e la dilatazione dei rami principali dell'arteria polmonare associate a una ridotta vascolarizzazione dei campi polmonari periferici dovuta alla riduzione di calibro delle arteriole polmonari (aspetto ad albero potato). È un esame non invasivo che si effettua in ospedale o in studi radiologici.



Radiografia del torace in proiezione antero-posteriore tipica di paziente con IAP di grado severo: documenta la presenza di cardiomegalia, dilatazione dell'arteria polmonare, ipovascolarizzazione periferica.

L'ecocardiogramma è un'indagine non invasiva che si effettua in ambulatorio. Il paziente è disteso sul fianco sinistro mentre l'operatore gli passa un trasduttore a ultrasuoni sul petto. L'ecocardiogramma permette una visualizzazione molto accurata del cuore e consente di documentare le alterazioni morfologiche e strutturali del cuore che si realizzano come conseguenza dell'aumento dei valori di pressione polmonare e che sono rappresentate da:

6.3. Ecocardiogramma

- dilatazione dell'atrio e del ventricolo destro;
- aumento di spessore del ventricolo destro;
- alterato movimento del setto interventricolare;
- riduzione del volume del ventricolo sinistro;
- dilatazione dell'anello della valvola tricuspide e distorsione dell'apparato sottovalvolare che determinano l'insufficienza tricuspidalica;
- presenza di versamento pericardico e dilatazione della vena cava inferiore (indicativi di scompenso cardiaco).



Ecocardiogramma bidimensionale tipico di paziente con IAP di grado severo: documenta la dilatazione del ventricolo e dell'atrio destro, l'estroffessione del setto interventricolare verso il ventricolo sinistro e la conseguente riduzione delle dimensioni del ventricolo sinistro.

Inoltre, con la metodica Doppler è possibile avere una stima attendibile dei valori di pressione sistolica in arteria polmonare. L'ecocardiogramma consente infine di identificare le forme di IAP associate a cardiopatie congenite (Gruppo 1) e alcune forme del Gruppo 2 (malattie del cuore sinistro). L'elettrocardiogramma e la radiografia del torace possono essere pressoché normali nelle fasi iniziali della malattia. L'ecocardiogramma è quindi lo strumento diagnostico più utile per stabilire la diagnosi di IP.

7. La definizione della classe diagnostica OMS

Accertata la presenza di Ipertensione Polmonare è necessario specificare quale sia la classe diagnostica del paziente secondo la classificazione dell'OMS (vedi pagina 11). A tale scopo alle indagini precedentemente descritte è necessario aggiungere:

- 7.1.** prove di funzionalità respiratoria
- 7.2.** emogasanalisi
- 7.3.** scintigrafia polmonare perfusionale
- 7.4.** angiografia polmonare e TC toracica
- 7.5.** ecocardiogramma con contrasto, ecodoppler addominale, esami ematochimici e immunologici
- 7.6.** cateterismo cardiaco (e test di vasoreattività)
- 7.7.** test dei 6 minuti di cammino
- 7.8.** definizione della classe funzionale

7.1. Prove di funzionalità respiratoria

Le prove di funzionalità respiratoria e l'emogasanalisi consentono di identificare le forme di IP associate a malattie parenchimali polmonari (Gruppo 3). Le prove di funzionalità respiratoria si effettuano in appositi ambulatori con apparecchi che misurano la capacità polmonare, i volumi in- ed espiratori e altri parametri importanti.

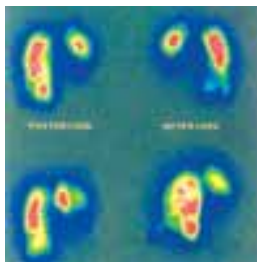
7.2. Emogasanalisi

L'emogasanalisi consiste nella valutazione dei gas arteriosi nel sangue, in particolare ossigeno e anidride carbonica, che riflette l'efficienza degli scambi gassosi a livello polmonare e a livello dei tessuti. Il prelievo del sangue si esegue con un ago molto sottile in genere a livello di un'arteria del polso (arteria radiale).

7.3. Scintigrafia polmonare

La scintigrafia polmonare perfusionale consente di identificare i soggetti con cuore polmonare cronico tromboembolico (CPCTE, Gruppo 4). L'analisi viene effettuata in ospedale nel dipartimento di medicina nucleare e consiste nella somministrazione endovenosa di un radiofarmaco (microsfere marcate con tecnezio 99) e nella successiva visualizzazione della distri-

buzione del radiofarmaco nel circolo arterioso polmonare. In presenza di ostruzione di vasi arteriosi polmonari si osservano difetti di perfusione le dimensioni dei quali sono proporzionali all'entità dell'ostruzione. In alcuni casi specifici si ricorre anche alla scintigrafia polmonare ventilatoria che prevede l'inalazione di un gas radioattivo tramite mascherina durante la procedura e permette di valutare la ventilazione polmonare.



Scintigrafia polmonare perfusionale di paziente con cuore polmonare cronico tromboembolico: si osservano molteplici difetti di perfusione di ampie dimensioni.

Se la scintigrafia polmonare perfusionale risulta positiva viene posta diagnosi di cuore polmonare cronico tromboembolico (CPCTE, Gruppo 4) e vengono eseguite due indagini ulteriori che consentono di studiare con maggior accuratezza il circolo polmonare: la TC toracica con mezzo di contrasto e l'angiografia polmonare.

7.4. Angiografia polmonare e TC toracica



Angiografia polmonare (ramo destro di paziente con cuore polmonare cronico tromboembolico: le frecce indicano l'ostruzione completa di vasi polmonari prossimali).

Tali indagini consentono di definire con precisione la sede e l'estensione delle lesioni ostruttive e quindi sono fondamentali per stabilire l'indicazione all'intervento di endoarterectomia polmonare. Infatti, tale intervento è indicato solo in presenza di lesioni ostruttive localizzate prevalentemente nei vasi prossimali.

In caso di Ipertensione Arteriosa Polmonare propriamente detta (Gruppo 1) l'aspetto angiografico sarà caratterizzato da dilatazione dei tronchi principali e rapida riduzione di calibro delle diramazioni più periferiche (effetto "potatura").

**7.5. ECO
con contrasto,
eco-doppler
e altre analisi**

Una volta escluso il CPCTE (Gruppo 4) e le forme più frequenti di IP, cioè le forme appartenenti al Gruppo 2 (malattie del cuore sinistro) e Gruppo 3 (malattie dell'apparato respiratorio), si giunge per esclusione a una diagnosi di IAP (Gruppo 1). Come già detto precedentemente, a questa classe appartengono diversi tipi di IAP che vanno identificati con accuratezza. Per questa ragione vengono eseguite le seguenti ulteriori indagini diagnostiche:

- ecocardiogramma con contrasto (ed eventualmente ecocardiogramma transesofageo): per identificare i pazienti affetti da IAP associata a difetti cardiaci congeniti;
- eco-doppler addominale: per identificare i pazienti affetti da IAP associata a cirrosi epatica e/o ipertensione portale;
- esami ematochimici e immunologici: per identificare i pazienti affetti da IAP associata a malattie del tessuto connettivo o a infezione da HIV.

Dopo aver identificato il tipo di IAP (idiopatica, familiare, associata a condizioni specifiche) viene eseguita la caratterizzazione finale del paziente, ossia la valutazione del profilo emodinamico con il cateterismo cardiaco e della capacità funzionale (cioè della capacità di esercizio) con il test dei 6 minuti di cammino.

**7.6. Cateterismo
cardiaco**

Il cateterismo cardiaco è un'indagine diagnostica fondamentale sia perché permette un'accurata misurazione della pressione atriale destra, della pressione polmonare media e della portata cardiaca che sono i principali indici prognostici della malattia, sia perché permette l'esecuzione dei test di vasoreattività, di

cui parleremo nella pagina successiva. Le modalità di esecuzione del cateterismo cardiaco sono le seguenti:

- il cateterismo cardiaco viene effettuato in sala di emodinamica all'interno di una struttura con disponibilità di assistenza rianimatoria;
- il cateterismo cardiaco generalmente non prevede un ricovero e la procedura dura mezz'ora (45 minuti se viene eseguito il test di vasoreattività polmonare);
- i parametri vitali del paziente (battito cardiaco, pressione sistemica ecc.) vengono monitorati durante tutta la durata della procedura;
- non vi è anestesia generale (negli adulti) ma può essere somministrato all'occorrenza un leggero sedativo;
- in anestesia locale viene inserito nella vena del collo o dell'inguine un lungo e sottilissimo tubicino di plastica detto catetere;
- il catetere viene fatto avanzare attraverso la vena fino a raggiungere il cuore;
- il percorso e posizionamento del catetere vengono visualizzati in tempo reale su un monitor;
- tramite dei sensori posti alla sua estremità il catetere registra le necessarie misurazioni.



Catetere di Swan-Ganz

Veduta di una sala di emodinamica durante l'esecuzione di un cateterismo cardiaco.

Nel corso del primo cateterismo cardiaco viene di solito effettuato il cosiddetto test acuto di vasoreattività polmonare. Durante il monitoraggio emodinamico viene somministrato al paziente ossido nitrico per via inalatoria (attraverso specifiche mascherine). L'ossido nitrico è un potente vasodilatatore polmonare e il test consente di identificare i pazienti che presentano una residua capacità di vasodilatazione polmonare. Questi soggetti, che vengono definiti *responder*, sono circa il 10%. Il test ha un risvolto pratico molto importante in quanto i soggetti *responder* vengono trattati in cronico con farmaci molto semplici e molto efficaci: i calcioantagonisti.

7.7. Test dei 6 minuti di cammino

La capacità funzionale viene valutata prevalentemente mediante il test dei 6 minuti di cammino, un test da sforzo di semplice esecuzione che permette di valutare la tolleranza del paziente a uno sforzo paragonabile a quelli che abitualmente svolge nella vita quotidiana. È un test che richiede esclusivamente un supervisore esperto che misuri la distanza che un paziente percorre camminando lungo un corridoio in piano in un tempo predefinito di 6 minuti:

- prima di iniziare il test al paziente viene misurata la pressione arteriosa e applicato un saturimetro sulla punta del dito per monitorare l'ossigenazione periferica e la frequenza cardiaca;
- il paziente deve camminare per 6 minuti a passo spedito lungo un percorso prestabilito, di solito un corridoio;
- alla fine del test viene misurata la distanza percorsa e vengono ripresi i parametri vitali.

7.8. Definizione della classe funzionale

Una volta ottenuta la caratterizzazione finale dei pazienti con IAP è molto importante definirne la classe funzionale. La classe funzionale misura il grado di limitazione funzionale dei pazienti e viene valutata in base ai sintomi.

Per convenzione internazionale si usano i parametri standardizzati della *New York Heart Association* (NYHA) che distinguono quattro classi di pazienti:

- **Classe NYHA I:** i pazienti sono privi di sintomi
- **Classe NYHA II:** presentano sintomi per sforzi fisici moderati
- **Classe NYHA III:** hanno sintomi anche per sforzi lievi
- **Classe NYHA IV:** hanno sintomi anche a riposo

Riepilogo dei principali strumenti diagnostici

Identificazione della presenza di IP:

- Elettrocardiogramma
- Radiografia del torace
- Ecocardiogramma

Identificazione della classe diagnostica di IP:

- Prove di funzionalità respiratoria ed emogasanalisi
- Scintigrafia polmonare perfusionale e ventilatoria
- Angiografia polmonare
- TC toracica con mezzo di contrasto

Identificazione del tipo di IAP:

- Ecocardiogramma con contrasto ed eventualmente ecocardiogramma transesofageo
- Eco-doppler addominale
- Esami ematochimici ed immunologici

Caratterizzazione finale del paziente con IAP:

- Cateterismo cardiaco destro con test acuto di vasoreattività polmonare
- Test dei 6 minuti di cammino

8. Le principali vie terapeutiche

Il trattamento medico della IAP è indirizzato verso due obiettivi: da un lato lo scompenso ventricolare destro, dall'altro la progressione delle lesioni della circolazione polmonare (arteriopatia polmonare ipertensiva, vedi a pagina 13). In questo capitolo esamineremo tutte le vie terapeutiche attualmente disponibili per il trattamento della IAP:

- 8.1.** diuretici
- 8.2.** anticoagulanti
- 8.3.** digitale
- 8.4.** calcioantagonisti
- 8.5.** ossigenoterapia
- 8.6.** prostanoidi
- 8.7.** antagonisti recettoriali dell'endotelina-I
- 8.8.** inibitori della fosfodiesterasi quinta
- 8.9.** terapie di combinazione

8.1. Diuretici I diuretici sono farmaci estremamente efficaci in presenza di segni clinici di scompenso cardiaco destro (edemi degli arti inferiori, epatomegalia e ascite) in quanto contrastano la ritenzione idrica, favorendo l'eliminazione dei liquidi in eccesso. I diuretici più usati sono: furosemide e idroclorotiazide che vengono somministrati per via orale. Questi farmaci facilitano l'eliminazione del potassio per cui viene spesso associata terapia con risparmiatori di potassio, come spironolattone o potassio canrenato; in alcuni casi è necessario integrare la perdita con supplementi di potassio per via orale. Nei casi di scompenso cardiaco più severo, i diuretici (e le reintegrazioni di potassio) possono essere somministrati per via endovenosa.

8.2. Anticoagulanti Gli anticoagulanti sono farmaci che rendono più fluido il sangue e che possono ridurre il rischio di trombosi specialmente nei soggetti con scompenso ventricolare destro avanzato e ridotta portata cardiaca. In tutti i pazienti trattati

il livello di anticoagulazione deve essere controllato periodicamente mediante la misura del valore di INR (un livello di anticoagulazione ottimale prevede valori di INR compresi tra 2.0 e 3.0). È fondamentale rimanere entro questo *range* di riferimento in quanto valori inferiori a 2 sono indicativi di un trattamento poco efficace mentre valori superiori a 3 espongono a un rischio aumentato di emorragie. A questo proposito bisogna ricordare che alcuni alimenti e alcuni farmaci (in particolare gli antibiotici) interferiscono con il metabolismo del farmaco e possono modificare il livello di anticoagulazione. I principali effetti indesiderati di questa terapia sono correlati al rischio di emorragia e le controindicazioni al trattamento sono rappresentate dalle condizioni cliniche che presentano un aumentato rischio di sanguinamento (ad esempio: ulcera gastrica attiva, traumi o interventi chirurgici). I farmaci anticoagulanti sono somministrati per via orale.

La digitale è un farmaco con diversi effetti potenzialmente utili come l'aumento della contrattilità ventricolare e la riduzione della frequenza cardiaca. In realtà non ci sono studi che dimostrano che tali effetti siano clinicamente rilevanti nei pazienti con scompenso ventricolare destro e per tale ragione il farmaco non viene utilizzato frequentemente. In effetti nella pratica clinica la digitale viene utilizzata quasi esclusivamente nei rari pazienti con IAP che presentano tachicardia o aritmie sopraventricolari, con l'obiettivo di ridurre la frequenza cardiaca.

8.3. Digitale

I calcioantagonisti sono sostanze con un forte effetto vasodilatatore. Il tentativo di ridurre le resistenze arteriose polmonari con farmaci vasodilatatori è stato una delle prime strategie terapeutiche nei pazienti con IAP; ma solo con i farmaci calcioantagonisti si è riusciti a dimostrare un convincente beneficio clinico per i pazienti.

8.4. Calcio antagonisti

Questo beneficio esiste però solo per i pazienti con IAP che rispondono positivamente (*responder*) al test di vasoreattività polmonare che viene eseguito nel corso del cateterismo cardiaco (di cui abbiamo parlato a pagina 26, 27 e 28). Si valuta che circa il 10% dei pazienti sottoposti al test di vasoreattività risponde positivamente ed è assolutamente sconsigliata la somministrazione di tali farmaci nei soggetti *non responder* per i possibili effetti sfavorevoli. I farmaci calcioantagonisti più usati sono la nifedipina e il diltiazem, entrambi per somministrazione orale.

8.5. Ossigeno-terapia

L'ossigenoterapia è indicata solo in un numero relativamente ristretto di pazienti affetti da IAP. L'ipossiemia (ridotta concentrazione di ossigeno nel sangue) a riposo è in genere di grado lieve e viene per lo più documentata nelle forme più severe o nei pazienti con IAP associata a difetti intracardiaci congeniti. In questi ultimi l'ipossiemia è legata al passaggio di sangue venoso, non ossigenato, nella circolazione sistemica ed è refrattaria all'aumento dell'ossigeno inspirato. In alcuni pazienti è possibile osservare la comparsa di ipossiemia durante l'esercizio e ciò è legato alla presenza di pervietà del forame ovale che permette il passaggio del sangue venoso nella circolazione sistemica (analogamente a quanto accade nelle forme di IAP associate a cardiopatie congenite).

Nella maggior parte dei casi quindi la somministrazione cronica di ossigeno non determinerebbe benefici sostanziali e si ritiene che sia indicata solo quando è in grado di mantenere la saturazione arteriosa in ossigeno al di sopra del 90%. La somministrazione di ossigeno richiede piccoli serbatoi portatili detti *stroller* collegati a mascherina od "occhiali nasali". Gli *stroller* permettono ai pazienti di uscire di casa e muoversi liberamente e hanno un'autonomia di alcune ore (a seconda del volume). In generale i pazienti in ossigenoterapia cronica dispongono anche di un serbatoio di grosse dimensioni che viene tenuto

in casa che serve a ricaricare gli *stroller* o a somministrare direttamente l'ossigeno.

I prostanoidi, gli antagonisti recettoriali dell'endotelina-I e gli inibitori della fosfodiesterasi quinta interferiscono con la cosiddetta disfunzione endoteliale. Le cellule endoteliali sono cellule che rivestono il lume dei vasi sanguigni e, attraverso mediatori vasoattivi, interagiscono con gli elementi del sangue e con le altre cellule della parete del vaso (in particolare con le cellule muscolari).

Nei pazienti con IAP è stato documentato che la funzione delle cellule endoteliali polmonari è alterata (disfunzione endoteliale): infatti in presenza di IAP le cellule dell'endotelio producono una maggiore quantità di sostanze che favoriscono la vasocostrizione e la proliferazione cellulare (endotelina-I e trombossano-A2) e una minore quantità di fattori vasodilatatori e antiproliferativi (prostaciclina e ossido nitrico). Ciò determina uno sbilanciamento netto a favore della vasocostrizione e della proliferazione degli elementi cellulari della parete dei vasi polmonari (meccanismi determinanti le alterazioni strutturali dei vasi che sono alla base dell'IAP).

Oggi il principale obiettivo della strategia terapeutica nella IAP è rappresentato dalla correzione della disfunzione endoteliale. Infatti:

- la ridotta produzione di prostaciclina viene contrastata dalla somministrazione farmacologica della stessa attraverso diverse vie: orale, inalatoria, sottocutanea ed endovenosa (farmaci detti prostanoidi);
- gli effetti sfavorevoli dell'endotelina-I vengono contrastati da farmaci per via orale che impediscono il legame dell'endotelina-I con i propri recettori cellulari (farmaci detti antagonisti recettoriali dell'endotelina-I o ERA);

- gli effetti favorevoli dell'ossido nitrico vengono garantiti da farmaci, attivi per via orale, in grado di inibire gli enzimi specifici (fosfodiesterasi quinta) preposti alla degradazione degli effettori biologici intracellulari dell'ossido nitrico (farmaci detti inibitori della fosfodiesterasi quinta).

8.6. Prostanoidi I prostanoidi sono farmaci analoghi della prostaciclina. La prostaciclina è una sostanza prodotta naturalmente dalle cellule endoteliali che esercita effetti antiproliferativi e di vasodilatazione a livello delle strutture vascolari polmonari. La ridotta produzione endoteliale di prostaciclina comporta una minore capacità dei vasi polmonari di dilatarsi e favorisce la proliferazione delle cellule della parete dei vasi.

I principali prostanoidi sono:

8.6.a. epoprostenolo/Flolan

8.6.b. treprostinil/Remodulin

8.6.c. iloprost/Ventavis

8.6.d. beraprost

8.6.a. Epoprostenolo/Flolan L'epoprostenolo/Flolan è una prostaciclina sintetica ed è il capostipite di questa classe di farmaci. Il suo utilizzo nel trattamento della IAP ha avuto inizio nei primi anni '90. È disponibile sotto forma di polvere che deve essere sciolta in un soluto specifico (glicina) in modo da formare una soluzione somministrabile per via endovenosa.



Sistema per l'infusione continua di prostaciclina: catetere venoso centrale tunnellizzato in vena succlavia destra tipo Hickman e pompa portatile.

L'epoprostenolo/Flolan, una volta raggiunto il circolo ematico, viene rapidamente degradato a metaboliti non attivi e ciò è alla base della sua breve durata d'azione che è di circa 3-5 minuti; questo spiega la necessità di somministrare il farmaco per via endovenosa continua (ventiquattro ore su ventiquattro) mediante l'utilizzo di pompe di infusione portatili (pompe CADD); la pompa infonde ininterrottamente il farmaco attraverso un catetere che, dopo un decorso sotto la cute di circa 8-10 cm (si dice che il catetere viene tunnelizzato), viene inserito in una grossa vena all'altezza della clavicola (vena succlavia). Il decorso sotto la cute è necessario per dare stabilità al catetere e riduce inoltre il rischio di infezioni.

L'epoprostenolo/Flolan viene mantenuto refrigerato utilizzando sacchetti congelati, ciò ne garantisce una maggior stabilità, permettendone la sostituzione ogni 24 ore. Il suo utilizzo richiede una gestione accurata e costante per evitare il rischio di infezioni o di malfunzionamenti del sistema che porterebbero all'interruzione della somministrazione. Pertanto, dal punto di vista pratico, è evidente come questo tipo di terapia sia associato a disagi per il paziente e a potenziali complicanze. Tuttavia, il farmaco è molto efficace ed è in grado di migliorare significativamente i sintomi e la prognosi della malattia, anche nelle fasi più avanzate. Per tale ragione l'epoprostenolo/Flolan è in genere molto ben tollerato dai pazienti e rappresenta ancora un trattamento ampiamente utilizzato, soprattutto quando si ha bisogno di un effetto potente e rapidamente efficace.

I principali effetti indesiderati legati al farmaco (in genere di lieve entità) sono rappresentati da: cefalea, dolore parotideo alla masticazione, disturbi intestinali e *flushing* cutaneo (prevalentemente al volto). Sono dovuti alla vasodilatazione che il farmaco determina anche a livello sistemico e in genere sono

più marcati nei primi giorni dopo l'inizio del trattamento e diminuiscono di intensità e frequenza nel corso delle settimane successive (possono ripresentarsi transitoriamente in occasione di successivi aumenti del dosaggio del farmaco).

Più recentemente la ricerca ha cercato di sviluppare prostanoïdi più stabili e con una maggior durata d'azione (emivita) con l'obiettivo di migliorare il profilo di sicurezza e la maneggevolezza della somministrazione cercando di mantenere i risultati ottenuti in termini di efficacia.

8.6.b.
**Treprostinil/
Remodulin**

Il treprostinil/Remodulin è un analogo della prostaciclina che, rispetto all'epoprostenolo/Flolan, possiede:

- una maggior stabilità chimica che permette di mantenerlo a temperatura ambiente in una soluzione fisiologica;
- un'emivita più lunga (3-4 ore), che garantisce la possibilità di somministrare il farmaco sia per via endovenosa che sottocutanea.

I primi studi clinici su tale farmaco hanno portato allo sviluppo della somministrazione sottocutanea, ritenuta meno rischiosa e più maneggevole rispetto a quella endovenosa.



Sistema per infusione sottocutanea di prostaciclina: catetere con inserzione sottocutanea e pompa portatile.

La somministrazione sottocutanea del treprostinil/Remodulin viene effettuata tramite piccole pompe a micro-infusione (pompe Mini-Med) collegate a sottili cateteri sottocutanei (un sistema simile a quello utilizzato per la somministrazione di

insulina nei pazienti diabetici). Il farmaco è contenuto in minuscole siringhe posizionate all'interno della pompa (che è attiva ventiquattro ore su ventiquattro); la siringa è collegata al catetere da infusione che viene inserito dal paziente nel tessuto sottocutaneo dell'addome (dove è maggiormente rappresentato il tessuto adiposo). Il farmaco all'interno della siringa va sostituito ogni 3 giorni circa mentre il catetere sottocutaneo può essere cambiato meno frequentemente (alcuni pazienti sono in grado di tenerlo per più di una settimana). Questo sistema di infusione permette di evitare i rischi legati alla presenza di un catetere venoso centrale a permanenza, come le infezioni e presenta una maggior semplicità e maneggevolezza.

Gli studi clinici condotti nei pazienti con IAP hanno documentato che la somministrazione sottocutanea del treprostinil/Remodulin è molto efficace: è in grado di migliorare i sintomi, la capacità di esercizio e anche il profilo emodinamico dei pazienti trattati. Tuttavia presenta alcuni effetti indesiderati e in particolare determina la comparsa di infiammazione (arrossamento, dolore, gonfiore) e prurito nel sito di infusione. L'entità di tale reazione infiammatoria locale è variabile da paziente a paziente: in alcuni casi può essere molto limitante e scarsamente tollerata e può impedire di raggiungere dosi di farmaco efficaci o richiedere la sospensione del trattamento.

Il treprostinil/Remodulin può essere somministrato anche in vena. La somministrazione endovenosa prevede l'utilizzo di un sistema di infusione analogo a quello utilizzato per l'epoprostenolo/Flolan (catetere centrale tunnelizzato e pompa portatile). Rispetto a quest'ultimo, il treprostinil/Remodulin possiede una maggior stabilità chimica e una emivita più lunga e la sua somministrazione endovenosa risulta pertanto più maneggevole: è già disponibile come soluzione (non va diluito) e può essere sostituito ogni 48 ore senza essere refrigerato. Attualmente questa modalità è approvata per l'IAP solo negli USA.

8.6.c. Iloprost/ Ventavis

L'iloprost/Ventavis è un analogo stabile della prostaciclina somministrabile per via inalatoria. Questa via di somministrazione permette di evitare gli effetti indesiderati correlati alla presenza di un catetere e, in secondo luogo, garantisce un certo grado di selettività polmonare: ovvero il farmaco inalato agisce prevalentemente a livello della circolazione polmonare e, in misura minore, a livello della circolazione sistemica. Ciò determina una minor incidenza di effetti indesiderati sistemici come cefalea, *flushing* cutaneo, dolore parotideo alla masticazione ecc. La terapia con illoprost/Ventavis determina effetti favorevoli nei pazienti trattati: migliora i sintomi, la capacità di esercizio e i parametri emodinamici e riduce l'incidenza di complicanze della malattia e la necessità di ricoveri ospedalieri.

La somministrazione richiede uno specifico apparecchio aerosolizzatore capace di sincronizzare l'emissione del farmaco con gli atti inspiratori e in grado di produrre particelle di farmaco delle dimensioni adeguate da garantirne la deposizione intra-alveolare. Gli apparecchi utilizzati per altri tipi di aerosol non devono essere utilizzati in quanto determinano una deposizione di farmaco a livello dei bronchi, del tutto inutile.



Somministrazione di illoprost/Ventavis mediante specifico apparecchio aerosolizzatore.

Tale forma di trattamento prevede da sei a nove inalazioni al giorno (ciascuna delle quali richiede circa venti minuti) per garantire un effetto persistente a lungo termine. L'iloprost/Ventavis per via aerosolica richiede quindi una particolare

dedizione e costanza per ottenere tutti i benefici attesi. Il prodotto inoltre non determina effetti indesiderati di rilievo.

In alcune casistiche di pazienti affetti da IAP è stato documentato che la somministrazione endovenosa di iloprost/Ventavis possiede un'efficacia paragonabile a quella dell'epoprostenolo/Flolan. La somministrazione per via endovenosa prevede l'utilizzo di un sistema di infusione analogo a quello per l'epoprostenolo/Flolan (pompe da infusione portatili e cateteri venosi centrali tunnellizzati). L'iloprost/Ventavis ha il vantaggio di essere stabile a temperatura ambiente e non deve essere ricostituito e refrigerato. La somministrazione endovenosa continua di iloprost/Ventavis viene utilizzata in Germania al posto dell'epoprostenolo/Flolan. Non è approvata in Italia e pertanto non è attualmente disponibile per i pazienti.

L'unico prostanoide per via orale, il beraprost, non è stato approvato né negli Stati Uniti né in Europa per mancanza di effetto a lungo termine. È attualmente disponibile in Giappone. Sono in corso di programmazione studi con prostanoidei per via orale a "lento rilascio".

8.6.d. Beraprost e prostanoidei per via orale

La scelta finale del tipo di prostanoide più appropriato è frutto della valutazione medica, delle preferenze del paziente e della successiva conferma di efficacia e tollerabilità. Le Linee Guida della Società Europea di Cardiologia danno l'indicazione all'utilizzo di prostanoidei nei pazienti in classe funzionale NYHA III/IV (vedi capitolo successivo a pagina 50-51).

L'endotelina-1 (ET-1) è un polipeptide prodotto principalmente dalle cellule endoteliali vascolari che determina un potente effetto di vasocostrizione ed è in grado di indurre proliferazione delle cellule muscolari lisce vascolari. Nei pazienti affetti da IAP sono stati documentati elevati livelli plasmatici di ET-1, sia perchè vi è un aumento di produzione endoteliale,

8.7. Antagonisti recettoriali dell'endotelina-1

sia perchè risulta inibita la sua eliminazione che avviene prevalentemente a livello polmonare (*clearance*).

L'azione biologica dell'ET-I è mediata da due sottotipi di recettori, ETA ed ETB. I recettori ETA sono espressi sulle cellule muscolari della parete dei vasi polmonari, mediano una potente azione di vasocostrizione e favoriscono la proliferazione cellulare. I recettori ETB sono espressi prevalentemente sulla superficie endoteliale dei vasi e mediano un effetto di vasodilatazione attraverso la produzione di NO (ossido nitrico) e di prostaciclina; stimolano inoltre la *clearance* polmonare dell'ET-I circolante, favorendone l'eliminazione dal circolo. In realtà gli ETB non determinano esclusivamente effetti "protettivi": infatti, i recettori ETB sono presenti anche sulle cellule muscolari della parete dei vasi dove determinano gli stessi effetti degli ETA: vasocostrizione e proliferazione cellulare.

La modalità farmacologica più efficiente per antagonizzare gli effetti deleteri dell'ET-I è rappresentata dall'utilizzo di antagonisti recettoriali dell'ET-I (gli ERA, ossia *Endothelin Receptor Antagonists*), in grado di bloccare i recettori ETA oppure sia i recettori ETA che gli ETB. In pratica questi farmaci vanno a "occupare" i recettori dell'endotelina-I che non sono altro che "interruttori" che tale sostanza è in grado di "accendere" per esplicare i suoi effetti sui vasi polmonari. Quando tali interruttori sono occupati dal farmaco, non possono essere accesi dall'endotelina-I che non può più quindi esercitare la sua azione sulle strutture vascolari polmonari.

Il razionale del blocco selettivo dei recettori ETA è rappresentato dalla possibilità di mantenere i potenziali effetti favorevoli mediati dai recettori ETB (vasodilatazione e *clearance* dell'ET-I) bloccando solo gli effetti sfavorevoli (vasocostrizione e proliferazione) degli ETA. In realtà, anche i

recettori ETB localizzati sulle cellule muscolari mediano effetti sfavorevoli e, dal punto di vista pratico, non sono state documentate differenze significative in termini di efficacia clinica tra le due modalità di antagonismo recettoriale. L'aumento della distanza percorsa al test dei 6 minuti, il miglioramento dei sintomi e dei parametri misurati al cateeterismo cardiaco sono paragonabili, pertanto non sono attualmente disponibili evidenze che ci permettano di stabilire se sia preferibile l'antagonismo farmacologico selettivo (solo ETA) o non selettivo (sia ETA che ETB).

Gli antagonisti recettoriali dell'endotelina-I attualmente sviluppati sono:

8.7.a. bosentan/Tracleer

8.7.b. ambrisentan/Volibris

Il bosentan/Tracleer è il farmaco orale per il quale esiste la maggior esperienza e il primo ERA commercializzato in Italia per il trattamento della IAP. Il bosentan/Tracleer è un antagonista non selettivo dei recettori dell'ET-I, cioè blocca sia i recettori ETA che gli ETB. Gli studi clinici hanno documentato che il farmaco esercita effetti favorevoli nella IAP: miglioramento dei sintomi, della capacità funzionale, del profilo emodinamico, dei parametri ecocardiografici e riduzione degli eventi clinici, come le ospedalizzazioni. L'efficacia del farmaco persiste nel tempo e i dati a lungo termine documentano anche un miglioramento della sopravvivenza nei pazienti trattati rispetto a quella prevista in assenza di trattamento.

**8.7.a. Bosentan/
Tracleer**

L'efficacia del farmaco è stata documentata in varie forme di IAP tra le quali l'IAP idiopatica, l'IAP associata a malattie del tessuto connettivo e, più recentemente, l'IAP associata a cardiopatie congenite (Sindrome di Eisenmenger).

Il farmaco è metabolizzato a livello epatico e, in una percentuale di pazienti pari a circa il 8-10%, può determinare un incremento significativo dei valori di transaminasi. L'aumento delle transaminasi è dose-dipendente e regredisce completamente entro pochi giorni dalla riduzione della posologia o dalla sospensione del trattamento (vedi di seguito per quanto riguarda l'altro farmaco ERA).

8.7.b. Ambrisentan/Volibris L'ambrisentan/Volibris è un antagonista selettivo dei recettori ETA dell'ET-I attivo per via orale. Gli effetti clinici ed emodinamici documentati negli studi condotti sono sovrapponibili a quelli ottenuti con il bosentan/Tracleer.

Le principali differenze tra i due farmaci sono:

- bosentan/Tracleer viene somministrato due volte al giorno;
- ambrisentan/Volibris viene somministrato una volta al giorno;
- per entrambi i farmaci vi è una incidenza dell'aumento degli enzimi epatici (transaminasi) dell'8-10% nel caso del bosentan/Tracleer per le dosi approvate e del 1-3% per ambrisentan/Volibris.

Per entrambi gli antagonisti recettoriali dell'ET-I rimane comunque l'indicazione di effettuare mensilmente il dosaggio delle transaminasi per identificare precocemente eventuali elevazioni e prendere i provvedimenti del caso. L'identificazione precoce consente infatti di ridurre le dosi o sospendere la somministrazione dei farmaci in modo da ottenere la rapida normalizzazione dei valori (cosa che avviene con i due prodotti).

8.8. Inibitori della fosfodiesterasi quinta

La terza classe di farmaci efficaci nel trattamento della IAP è rappresentata dagli inibitori della fosfodiesterasi quinta (PDE-5), un enzima coinvolto nel metabolismo dell'ossido nitrico. L'ossido nitrico è una sostanza prodotta dalle cellule endoteliali (il rive-

stimento interno dei vasi sanguigni) che determina un potente effetto di vasodilatazione. È sintetizzato grazie all'azione di enzimi chiamati nitrossidositetasi e agisce attivando un nucleotide intracellulare chiamato cGMP, responsabile della vasodilatazione e degli effetti antiproliferativi a livello vascolare; il cGMP a sua volta viene degradato da altri enzimi chiamati fosfodiesterasi (PDE). L'inibizione farmacologica di questi enzimi, in particolare del tipo 5 (PDE-5) che è particolarmente rappresentato nei vasi polmonari, impedisce che venga degradato il cGMP (ossia l'effettore intracellulare dell'ossido nitrico) e, di conseguenza, ne potenzia gli effetti vascolari (vasodilatazione e inibizione della proliferazione cellulare). L'ossido nitrico viene utilizzato per via inalatoria nel test acuto di vasoreattività polmonare che viene eseguito durante il cateterismo cardiaco (vedi pagina 28): infatti, grazie alla sua potente azione di vasodilatazione, permette di verificare la presenza di una residua capacità di dilatazione del circolo polmonare. Purtroppo, non vi sono per il momento possibilità concrete di somministrare direttamente questa sostanza a lungo termine in quanto possiede un effetto di vasodilatazione molto breve (circoscritto alla durata dell'inalazione) che richiederebbe la somministrazione in continuo mentre i sistemi di inalazione sono molto ingombranti e sofisticati. Per tale ragione la ricerca farmacologica ha avviato a questa difficoltà pratica, sviluppando dei farmaci capaci di potenziare indirettamente gli effetti vascolari dell'ossido nitrico: gli inibitori della PDE-5, che inibiscono la degradazione degli effettori biologici intracellulari.

Gli inibitori della PDE-5 attualmente sviluppati sono:

8.8.a. sildenafil/Revatio

8.8.b. tadalafil/Adcirca

Il sildenafil è stato sviluppato come farmaco per vasodilatare i corpi cavernosi nei soggetti con disfunzione erettile (nome

**8.8.a. Sildenafil/
Revatio**

commerciale Viagra) e solo da pochi anni è stato approvato dalle autorità regolatorie in Europa e negli USA per il trattamento della IAP con il nome commerciale Revatio. Il sildenafil/Revatio è attivo per via orale e il trattamento prevede tre somministrazioni al giorno (ogni 6-8 ore). La posologia approvata dalle autorità regolatorie è 60 mg/die (cioè 20 mg tre volte al giorno). Negli studi clinici condotti è stato documentato che il trattamento con sildenafil/Revatio è in grado di migliorare i sintomi, la capacità funzionale e il profilo emodinamico dei pazienti con IAP. In studi sperimentali è stato inoltre documentato che il farmaco è in grado di inibire la proliferazione delle cellule muscolari dei vasi polmonari in coltura.

8.8.b. Tadalafil/ Adcirca

Il tadalafil è un inibitore della PDE-5 che possiede un'emivita più lunga rispetto al sildenafil/Revatio e, per tale ragione, può essere assunto in monosomministrazione giornaliera. Anche il tadalafil è un farmaco sviluppato per la disfunzione erettile maschile (nome commerciale Cialis). Lo studio clinico controllato PHIRST ha documentato l'efficacia del tadalafil nella IAP e il farmaco è stato di recente reso disponibile in commercio con il nome Adcirca.

8.9. Terapie di combinazione

La terapia di combinazione rappresenta un'attraente opzione terapeutica nella IAP in quanto l'associazione di farmaci con meccanismi d'azione diversi potrebbe permettere di interferire con i molteplici aspetti fisiopatologici della malattia. I dati disponibili sono ancora limitati, ma sono in corso alcuni studi clinici controllati finalizzati a valutare il profilo di sicurezza e l'efficacia di tale strategia.

Attualmente la combinazione di due (o più) farmaci specifici per l'IAP viene presa in considerazione nei pazienti che non migliorano (o peggiorano) dopo l'inizio della terapia di prima linea (terapia di combinazione sequenziale).

Nei pazienti più compromessi, alla prima valutazione e in centri selezionati di riferimento, può essere presa in considerazione la terapia di combinazione come prima scelta (*upfront*). L'efficacia di questa modalità di trattamento è in fase di valutazione in uno studio randomizzato e controllato (*Ambition*).

Riepilogo delle principali vie terapeutiche

Terapia di base:

- Diuretici
- Anticoagulanti
- Digitale
- Calcioantagonisti nei pazienti *responder* al test acuto di vasoreattività polmonare
- Ossigenoterapia

Terapia specifica per la vasculopatia polmonare:

- Prostanoidi
 - epoprostanolo/Flolan
 - treprostinil/Remodulin
 - iloprost/Ventavis
 - beraprost
- Antagonisti dei recettori dell'endotelina-I
 - bosentan/Tracleer
 - ambrisentan/Volibris
- Inibitori delle fosfodiesterasi quinta
 - sildenafil/Revatio
 - tadalafil/Adcirca
- Terapie di combinazione

9. La definizione della corretta via terapeutica

La definizione della strategia terapeutica richiede una stretta collaborazione multidisciplinare tra vari specialisti (cardiologi, pneumologi, reumatologi, internisti, cardiocirurghi) che attraverso la discussione collegiale possono decidere sulle opzioni più appropriate. Questo spirito di collaborazione è fondamentale per stabilire la strategia migliore per ogni singolo caso.

Gli specialisti, oltre alla propria esperienza clinica, possono avvalersi delle indicazioni fornite dalle linee guida elaborate dalle società scientifiche internazionali nelle quali viene proposto un utile strumento chiamato algoritmo terapeutico.

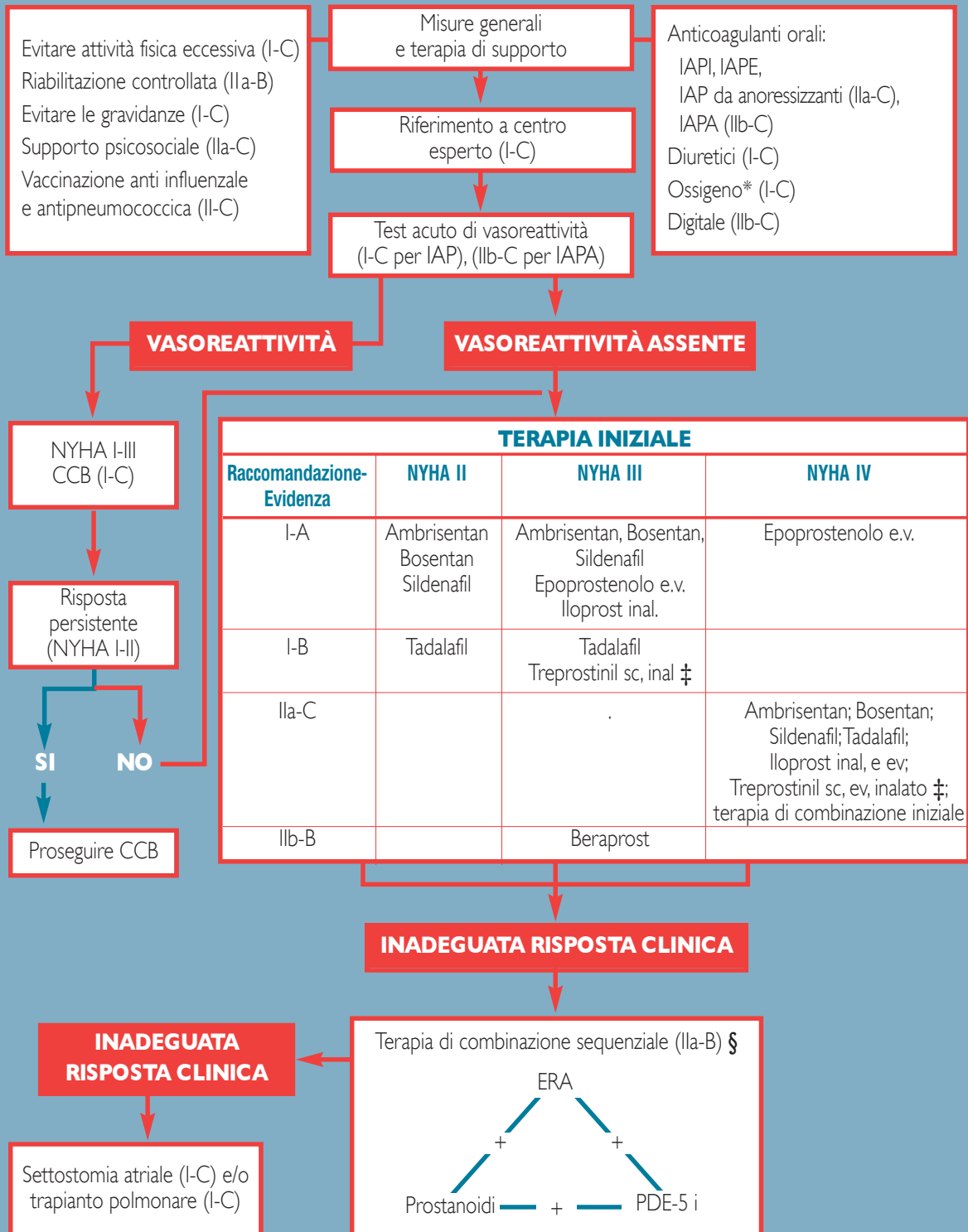
L'algoritmo terapeutico rappresenta la schematizzazione delle opzioni terapeutiche attualmente disponibili. Le attuali Linee Guida sull'IAP della Società Europea di Cardiologia (2009) hanno proposto l'algoritmo terapeutico discusso e approvato nel 2008 a Dana Point (USA) nell'ambito del IV congresso mondiale sull'IP.

Secondo questo algoritmo le opzioni di trattamento variano essenzialmente in funzione di due elementi: la risposta acuta al test di vasoreattività polmonare e la classe funzionale NYHA del paziente.

Legenda

*	Per mantenere la PaO ₂ nel sangue arterioso ≥ 8 kPa (60 mmHg).
‡	In corso di revisione normativa nell'Unione Europea e negli US.
§	Ila-C per CF-OMS/NYHA II.
BAS	Settostomia atriale con palloncino.
CCB	Calcioantagonisti.
NYHA	Classe funzionale dell'Organizzazione Mondiale della Sanità/ New York Heart Association.
ERA	Antagonisti recettoriali dell'endotelina.
IAP	Ipertensione arteriosa polmonare.
IAPA	Ipertensione arteriosa polmonare associata.
IAPI	Ipertensione arteriosa polmonare idiopatica.
PDE-5i	Inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5; iv: endovenoso; sc: sottocutaneo; inal: inalatorio.

Algoritmo di trattamento basato sull'evidenza per pazienti affetti da Ipertensione Arteriosa Polmonare (solo per pazienti del Gruppo I, OMS)



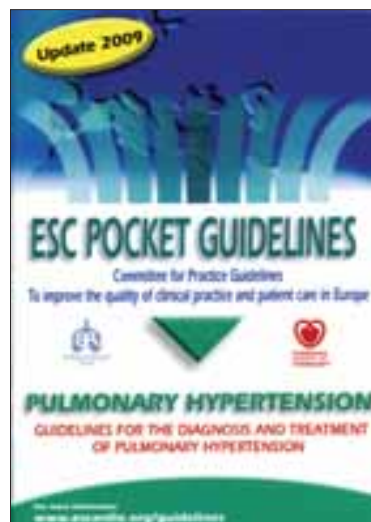
Per una corretta lettura dell'algoritmo terapeutico occorre sapere che ogni specifica opzione terapeutica presenta un grado di raccomandazione e un livello di evidenza diversi (vedi tabella).

Il livello di evidenza e il grado di raccomandazione vengono definiti e classificati in base a schemi predefiniti:

- il “grado di raccomandazione” (I, IIa, IIb, III) definisce l'efficacia/utilità di un determinato trattamento e si basa sull'evidenza scientifica disponibile e sull'opinione degli esperti;
- il “livello di evidenza” (A, B, C) è stabilito in base a precisi criteri predefiniti che tengono conto del numero e del tipo di studi clinici effettuati con un determinato trattamento.

È chiaro che sia il grado di raccomandazione che il livello di evidenza possono variare nel tempo: infatti, man mano che vengono completati gli studi clinici che documentano gli effetti clinici di un farmaco, viene modificato il livello di evidenza per quel trattamento specifico.

Le Linee Guida della Società Europea di Cardiologia sono costantemente in fase di revisione; la pubblicazione di una



Edizione tascabile delle Linee Guida sull'Iipertensione Arteriosa Polmonare elaborate dalla Società Europea di Cardiologia del 2009

nuova versione, aggiornata in base ai risultati che emergeranno dai nuovi studi clinici, è prevista per il 2014.

In sintesi, l'algoritmo terapeutico definisce il “percorso” ideale del singolo paziente dopo che è stata posta una diagnosi corretta di IAP (Gruppo 1). Bisogna sottolineare che l'algoritmo terapeutico è valido esclusivamente per i pazienti affetti da IAP e non deve essere utilizzato per gli altri gruppi clinici e, in particolare, per i pazienti affetti da IP dovuta a patologie del cuore sinistro (Gruppo 2) o a patologie parenchimali polmonari (Gruppo 3).

I punti principali dell'algoritmo sono i seguenti:

Dopo la diagnosi di IAP, devono essere intrapresi i provvedimenti di carattere generale e iniziata la terapia standard di supporto (anticoagulanti orali, diuretici, ossigeno e digossina). Le misure cosiddette “generali” sono rappresentate da:

9.1. Misure generali

- controllo delle nascite (rischio elevato di aggravamento della IAP legato alla gravidanza);
- vaccinazioni per la prevenzione delle infezioni respiratorie;
- supporto psico-sociale: molti pazienti affetti da IAP sviluppano ansia e depressione con importanti ripercussioni sfavorevoli sulla loro qualità di vita; se indicato, può essere opportuno richiedere un supporto specialistico di tipo psicologico;
- attività fisica: i pazienti dovrebbero evitare lo svolgimento di un'attività fisica eccessiva responsabile dell'insorgenza di sintomi rilevanti; ma, qualora sia presente decondizionamento muscolare, dovrebbe essere suggerito di seguire programmi di riabilitazione motoria controllata.

Data la complessità delle valutazioni successive (per esempio: cateterismo cardiaco con test acuto di vasoreattività polmonare) e delle opzioni terapeutiche disponibili (per esempio:

9.2. Riferimento a un centro specializzato

epoprostenolo/Flolan) è fortemente raccomandato che i pazienti vengano riferiti a un centro di riferimento dedicato allo studio e al trattamento della IAP.

9.3. Definizione della linea terapeutica

Deve essere eseguito il cateterismo cardiaco e il test acuto di vasoreattività (con ossido nitrico) per valutare la residua capacità di vasodilatazione polmonare. I pazienti che rispondono positivamente al test acuto (*responder*) devono essere trattati con calcio antagonisti ad alte dosi. Il paziente è definito *responder* se durante l'inalazione di ossido nitrico si osserva una riduzione della PAP media di almeno 10 mmHg e viene raggiunto un valore assoluto inferiore a 40 mmHg.

Nei pazienti *non responder* al test di vasoreattività acuta, cioè la grande maggioranza, le terapie suggerite variano a seconda della classe funzionale NYHA:

- i soggetti in classe funzionale NYHA II devono essere trattati con un antagonista dei recettori dell'ET-1 (bosentan/Tracleer e ambrisentan/Volibris) oppure con un inibitore della PDE-5 (sildenafil/Revatio e tadalafil/Adcirca);
- i soggetti in classe funzionale NYHA III (*non-responder* ma anche *responder* che non presentano una risposta cronica favorevole ai calcio-antagonisti) devono essere trattati o con un antagonista dei recettori dell'ET-1 (bosentan/Tracleer e ambrisentan/Volibris) o con un inibitore della PDE-5 (sildenafil/Revatio e tadalafil/Adcirca) o con un prostanoide (epoprostenolo/Flolan, treprostnil/Remodulin e iloprost/Ventavis);
- nei pazienti con IAP in classe funzionale NYHA IV la terapia di prima linea è rappresentata dalla somministrazione endovenosa continua di epoprostenolo/Flolan. Gli altri prostanoidei, gli ERA e gli inibitori della PDE-5 rappresentano una terapia di seconda scelta in quanto il livello di raccomandazione e di evidenza sono inferiori.

Nel singolo paziente la scelta del farmaco dipende da diversi fattori tra i quali la presenza di approvazione ufficiale, la modalità di somministrazione, i potenziali effetti indesiderati, le preferenze del paziente e l'esperienza raccolta nei singoli centri. In alcuni centri di riferimento viene ancora utilizzato l'epoprostenolo/Flolan per via endovenosa come terapia di prima linea nei pazienti in classe funzionale NYHA III sulla base della notevole efficacia di tale trattamento.

In caso di risposta clinica inadeguata, si dovrà considerare la terapia di combinazione che consiste nella somministrazione contemporanea di più farmaci appartenenti a classi farmacologiche diverse.

La settostomia atriale con pallone e/o il trapianto polmonare sono indicati nei pazienti con IAP che presentano una risposta clinica inadeguata nonostante terapia medica massimale o qualora i trattamenti farmacologici non siano disponibili (vedi capitolo successivo). Queste procedure devono essere eseguite soltanto nei centri esperti.

9.4. Soluzioni chirurgiche

Le novità principali presenti in questo algoritmo terapeutico rispetto a quello presentato nelle Linee Guida precedenti sono rappresentate da:

- il trattamento dei soggetti poco sintomatici (classe funzionale NYHA II); sostanzialmente viene sottolineata l'importanza di intraprendere la terapia il più precocemente possibile;
- l'opzione della terapia di combinazione (duplice o triplice) non solo con modalità sequenziale (associazione di un secondo o terzo farmaco in caso di risposta clinica non soddisfacente al trattamento in corso) ma anche come strategia di trattamento iniziale (*upfront*) nei pazienti severamente compromessi (classe funzionale NYHA IV).

I 0. Le soluzioni chirurgiche

Nonostante i recenti progressi in campo medico che hanno portato allo sviluppo di nuovi farmaci efficaci, non si può affermare che esista ancora una cura per questa malattia. Infatti sono ancora necessarie opzioni chirurgiche, come la settostomia atriale e il trapianto di polmoni o cuore-polmoni, che vengono riservate ai pazienti che non rispondono adeguatamente alla terapia medica. Infine, tra le opzioni chirurgiche, occorre accennare all'intervento di endoarterectomia polmonare che è indicato in alcune forme di cuore polmonare cronico tromboembolico (CPCTE, Gruppo 4).

I 0. I. Settostomia atriale

La settostomia atriale è una procedura interventistica che si esegue in sala di emodinamica e consente di creare un piccolo difetto a livello del setto interatriale. La procedura prevede la perforazione del setto interatriale con cateteri appositi (tecnica di Brockenbrough) e la successiva progressiva dilatazione con cateteri a palloncino di diametro crescente sino ad ottenere una riduzione massima della saturazione sistemica di ossigeno del 10%.



Immagine radiologica in corso di procedura di settostomia atriale: si nota il catetere con palloncino che viene insufflato dopo essere stato posizionato attraverso il setto interatriale (frecce).

Scopo della settostomia atriale è la creazione di un passaggio di sangue dall'atrio destro all'atrio sinistro che determina una riduzione delle pressioni di riempimento del ventricolo destro e un aumento della portata cardiaca sistemica; la desaturazione del sangue arterioso legata al passaggio di sangue non ossigenato nella circolazione sistemica viene parzialmente compensata dall'aumento del trasporto sistemico dell'ossigeno. Clinicamente la settostomia atriale

è in grado di determinare una riduzione di segni clinici e sintomi di scompenso cardiaco e un miglioramento del profilo emodinamico e della capacità di esercizio. Il ruolo di tale procedura nel trattamento della IAP è tuttora incerto in quanto l'efficacia è stata documentata solo in piccole casistiche e *case report*. Attualmente la procedura viene riservata a pazienti severamente compromessi (scompenso cardiaco refrattario, sincopi ricorrenti) nonostante la terapia medica massimale e in genere rappresenta un trattamento di *bridge* (ponte) al trapianto polmonare. In alcuni paesi, come il Messico, dove non vi è disponibilità di trattamenti medici efficaci (in quanto troppo costosi), tale procedura viene utilizzata più frequentemente rappresentando la sola possibilità terapeutica per i pazienti compromessi. Bisogna sottolineare che la settostomia atriale è un intervento molto delicato che viene eseguito in pazienti severamente compromessi e, per tali ragioni, va effettuato esclusivamente in centri con esperienza riconosciuta sia nel campo della emodinamica interventistica sia nel campo dell'IAP.

Il trapianto di polmoni o cuore-polmoni trova indicazione solo nei pazienti in classe funzionale NYHA III e IV che non rispondono alla terapia medica più intensiva. I principali limiti di tale risorsa terapeutica sono legati al rischio chirurgico e al limitato numero delle donazioni rispetto alla reale necessità. A causa della ridotta disponibilità di organi, il numero di pazienti in lista per il trapianto tende ad essere molto elevato e i tempi medi di attesa in lista attiva sono spesso troppo lunghi. È pertanto fondamentale mettere in lista per il trapianto solo i pazienti che veramente necessitano di tale risorsa terapeutica, sfruttando in modo ottimale tutte le altre possibilità di trattamento; in particolare, oggi non vengono inseriti in lista di attesa per il trapianto i pazienti che non siano già in trattamento con la forma più potente di terapia per l'IAP ossia l'epoprostenolo/Flolan.

I 0.2. Trapianto di polmoni o cuore-polmoni

Per quanto riguarda il tipo di intervento si fa presente che:

- nei pazienti con IAP sono stati effettuati trapianti sia di polmone singolo, sia di doppio polmone, sia del blocco cuore-polmone;
- anche se i risultati di queste tre metodiche appaiono molto simili, nella maggior parte dei centri, attualmente, si effettua prevalentemente il trapianto di doppio polmone;
- il trapianto del blocco cuore-polmoni viene riservato ai pazienti con IAP e difetti cardiaci congeniti che non possono essere riparati (Sindrome di Eisenmenger).

Queste scelte sono determinate dalla necessità di “risparmiare” il numero di cuori da trapiantare nei pazienti con IAP, in quanto tale organo, anche se compromesso, recupera pressochè completamente dopo il trapianto dei soli polmoni. La strategia del “risparmio degli organi” è legata alla ridotta disponibilità degli organi donati in confronto al numero dei pazienti che sono attualmente nelle liste di attesa. Tale differenza rappresenta attualmente il maggior fattore limitante per il numero di trapianti di tutti gli organi e in particolare del trapianto di polmone.

La procedura per l’inserimento in lista prevede vari passaggi:

- il paziente viene sottoposto a una serie di indagini diagnostiche, strumentali e laboratoristiche e a valutazioni cliniche e di ordine psicologico (lo *screening* pre-trapianto) volte a identificare con accuratezza la presenza di eventuali comorbidità/controindicazioni all’intervento;
- se lo *screening* stabilisce l’idoneità all’intervento, il paziente viene inserito in lista di attesa per il trapianto presso un centro specializzato;
- il paziente dopo un periodo che può durare da pochi mesi a oltre un anno viene “chiamato” per l’intervento.

L'intervento stesso dura poche ore e il decorso post-operatorio in assenza di complicazioni è di circa tre settimane al termine del quale il paziente nella maggior parte dei casi deve seguire un programma di riabilitazione fisica. I risultati del trapianto di polmone sono soddisfacenti se si considerano le condizioni cliniche, generalmente molto gravi, dei pazienti che vengono messi in lista.

Per quanto riguarda i rischi e il decorso nel lungo termine si può dire che:

- il rischio del trapianto polmonare è particolarmente concentrato nelle prime settimane dopo la procedura, superate le quali i risultati successivi sono paragonabili a quelli di tutti gli altri trapianti d'organo;
- i soggetti trapiantati sono sottoposti al trattamento immunosoppressivo per tutta la vita con lo scopo di ridurre gli episodi di rigetto;
- è necessario inoltre uno stretto *follow up* presso i centri specializzati per evidenziare tempestivamente alcune complicanze come le infezioni facilitate dalla terapia immunosoppressiva.

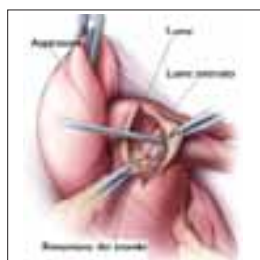


Il trapianto nell'Iipertensione Arteriosa Polmonare può essere di polmone singolo, di doppio polmone e del blocco cuore-polmoni.

Il trapianto di polmoni consente di ritrovare una buona qualità della vita che controbilancia l'assunzione e gli effetti collaterali dei farmaci e i frequenti controlli. La maggior parte delle persone riesce a riprendere l'attività lavorativa e a vivere una vita praticamente normale.

10.3. Endoarterectomia polmonare

La endoarterectomia polmonare è un intervento cardiocirurgico che può essere effettuato in una particolare forma di IP chiamata cuore polmonare cronico tromboembolico (CPCTE) che costituisce il Gruppo 4 della classificazione diagnostica OMS dell'IP. In questi casi l'IP è dovuta alla ostruzione meccanica del circolo polmonare da parte di trombi organizzati che rappresentano l'evoluzione fibro-trombotica di emboli provenienti dal distretto venoso sistemico che si sono progressivamente accumulati nel circolo polmonare.



Nella figura viene raffigurato il campo operatorio durante l'intervento di endoarterectomia polmonare: si nota l'estrazione del trombo organizzato attraverso l'incisione dell'arteria polmonare.

Molto spesso non si riesce a trovare la causa di questa malattia e per evitare l'ulteriore accumulo di emboli viene intrapresa la terapia anticoagulante cronica.



Materiale trombotico organizzato rimosso dai vasi polmonari durante l'intervento di endoarterectomia polmonare: si nota l'impronta delle diramazioni vascolari periferiche.

Ormai da alcuni anni i pazienti con cuore polmonare cronico tromboembolico possono essere sottoposti a un intervento chirurgico chiamato endoarterectomia polmonare. Tale intervento, effettuato in circolazione extra corporea, consente al chirurgo di rimuovere il materiale tromboembolico permet-

tendo il passaggio del sangue attraverso la circolazione polmonare senza incontrare resistenza.

Per identificare i pazienti che sono idonei a questo intervento sono necessari alcuni esami specifici come la TC toracica con mezzo di contrasto e l'angiografia polmonare tradizionale. Tali indagini consentono di definire con precisione la sede e l'estensione delle lesioni ostruttive, permettendo la distinzione dei casi di CPCTE in forme prossimali o distali, fondamentale per stabilire l'indicazione all'intervento di endoarterectomia polmonare. Infatti, tale intervento, che può portare alla regressione dell'IP, è effettuabile solo nei casi di CPCTE che presentano lesioni prevalentemente prossimali, ossia vicine al tronco principale e quindi accessibili dal chirurgo. Come abbiamo accennato, se l'intervento ha successo si può assistere alla completa normalizzazione dell'emodinamica polmonare. Tuttavia è fondamentale che anche i pazienti "guariti" proseguano la terapia anticoagulante orale per evitare le recidive di embolia polmonare che potrebbero determinare nuovamente lo sviluppo di CPCTE.

Riepilogo delle principali soluzioni chirurgiche

- Settostomia atriale
- Trapianto di polmoni
- Trapianto di cuore-polmoni

Solo per Gruppo 4 (cuore polmonare cronico tromboembolico, CPCTE):

- Endoarterectomia polmonare

Negli ultimi vent'anni la ricerca scientifica sull'IAP ha fatto grandissimi progressi sia per quanto riguarda lo sviluppo di nuovi farmaci efficaci sia nel miglioramento delle tecniche chirurgiche.

I 1.1. Terapie di combinazione

I filoni di indagine più promettenti per il futuro riguardano le terapie di combinazione tra le varie classi farmacologiche (prostanoidi, antagonisti recettoriali dell'endotelina, inibitori della PDE-5, vedi capitolo n. 8). Attualmente la combinazione di due (o più) farmaci specifici per l'IAP viene presa in considerazione nei pazienti che non migliorano (o peggiorano) dopo l'inizio della terapia di prima linea (terapia di combinazione sequenziale). Nei pazienti più compromessi, alla prima valutazione e in centri selezionati di riferimento, può essere presa in considerazione la terapia di combinazione come prima scelta (*upfront*).

I 1.2. Molecole in fase di studio

Inoltre sono in fase di sviluppo nuove molecole che interferiscono con meccanismi patobiologici diversi da quelli tradizionali, già da noi presi in esame, che potrebbero rappresentare in futuro nuove classi terapeutiche.

I farmaci in fase di sviluppo includono:

- inibitori della tirosina chinasi: l'aumentata attività della tirosina chinasi è stata messa in relazione con diverse malattie proliferative tra cui alcuni tumori;
- stimolatori diretti della guanilico ciclasi: agiscono sulla produzione di ossido nitrico, vasodilatatore naturale;
- agonisti non-prostanoidi dei recettori della prostaciclina: potenziano gli effetti della prostaciclina, vasodilatatore naturale;
- inibitori della rho chinasi: determinano vaso dilatazione e effetti di rimodellamento strutturale dei vasi che favoriscono il flusso del sangue;

- antagonisti tissutali non selettivi dei recettori dell'ET-1: mirano a contrastare gli effetti vasocostrittori dell'endotelina.

Per ciascuno di questi farmaci sono stati eseguiti o sono in corso di svolgimento studi clinici controllati.

Nuove prospettive per il trattamento della IAP sono legate allo sviluppo della terapia genica e della medicina rigenerativa. La trasfezione di geni coinvolti nelle vie metaboliche dell'ossido nitrico e della prostaciclina è stata sperimentata con successo nel modello di IP indotta da monocrotalina nei topi. Nello stesso modello animale sono stati osservati effetti favorevoli del trattamento con le cellule staminali, attualmente in corso di valutazione nell'ambito di un protocollo condotto in pazienti affetti da IAP e finalizzato a confermare l'ipotesi di efficacia e a stabilire strategia e posologia ottimali. Un piccolo studio prodotto da un gruppo cinese ha confermato risultati favorevoli. Auspicabilmente, queste strategie di trattamento potranno essere disponibili nei prossimi 2-5 anni.

11.3. Medicina rigenerativa

Un settore in cui la ricerca è sempre attiva è quello relativo a strumenti e modalità di somministrazione di farmaci già approvati e in uso: pompe di infusione più piccole ed efficienti per l'epoprostenolo/Flolan e per il treprostinil/Remodulin; nebulizzatori di più agevole utilizzo per l'ilo-prost/Ventavis ecc.

11.4. Strumenti di somministrazione dei farmaci

Infine, nel campo dei trapianti, sono in corso ricerche su nuovi farmaci immunosoppressori e sull'induzione alla tolleranza degli organi trapiantati. Anche le tecniche chirurgiche sono in continua evoluzione. Rimane purtroppo ancora da risolvere il problema relativo alla scarsità di donazioni e conseguenti lunghe liste di attesa.

11.5. Trapianto

I 2. Studi clinici e approvazione di nuovi farmaci

Prima che un farmaco nuovo entri in commercio e venga prescritto alla popolazione deve essere dimostrato che sia sicuro, attivo ed efficace, e che il rapporto tra i rischi legati agli effetti collaterali e i benefici terapeutici sia favorevole. L'EMA, l'Agenzia Europea per la Valutazione del Farmaco, è l'autorità che regola a livello europeo l'approvazione di nuovi farmaci (negli Stati Uniti l'ente competente è la *Food and Drug Administration*, FDA). Sviluppare un farmaco richiede una lunga serie di ricerche per un periodo che può durare anche 15-20 anni ed è estremamente costoso. Nel caso delle malattie rare i pazienti sono in numero ridotto, di conseguenza l'industria farmaceutica non ha interesse economico a fare ricerca e a sviluppare farmaci specifici.

I 2.1. Incentivi alla ricerca su farmaci per malattie rare

Per ovviare a questo problema i governi di vari paesi hanno adottato negli anni misure legislative per favorire la ricerca sui farmaci per le malattie rare, detti anche farmaci "orfani". Negli Stati Uniti una legge sui farmaci orfani esiste già dal 1983, con molto anticipo rispetto all'UE dove una legislazione specifica è stata approvata nel 2000. Il Regolamento UE sui farmaci orfani prevede una serie di agevolazioni per le industrie farmaceutiche o gli istituti che fanno ricerca su tali farmaci. Tra queste citiamo:

- l'esclusiva di distribuzione del farmaco per dieci anni dalla data di messa in commercio;
- una riduzione fino al 100% delle spese per l'approvazione del farmaco;
- l'accesso a incentivi economici della UE e degli Stati Membri;
- l'assistenza scientifica dell'EMA nell'istruzione delle domande di approvazione del farmaco.

I 2.2. Studi clinici o clinical trials

La ricerca su nuovi farmaci comprende una prima parte detta ricerca di base seguita dalla sperimentazione delle nuove molecole in quelli che vengono comunemente chiamati studi

clinici o *clinical trials*. Inizialmente gli studi vengono condotti su colture di cellule e su animali da laboratorio (fase pre-clinica). Solo in un secondo momento e in assenza di effetti dannosi importanti vengono svolte le prove sugli uomini (fase clinica):

- gli studi clinici comportano il coinvolgimento di volontari seguendo delle regole molto rigide per tutelarli;
- il volontario viene informato di tutti i possibili benefici o effetti avversi del farmaco oggetto dello studio;
- il volontario decide se dare quello che viene chiamato il Consenso informato;
- all'interno della struttura presso la quale viene effettuato lo studio, un Comitato etico composto da medici, operatori sanitari, legali e cittadini comuni (membri laici) veglia sul corretto svolgimento dello studio.

L'autorizzazione dell'EMA su nuovi farmaci si basa in grandissima parte sui risultati degli studi clinici che costituiscono quindi un importante ponte tra la ricerca di base e l'approvazione di un nuovo farmaco. Gli studi clinici si dividono in quattro fasi che sono le seguenti:

- **Fase 1:** i nuovi farmaci vengono provati su un numero ridotto di volontari sani e servono a fare una prima valutazione della sicurezza e tollerabilità.
- **Fase 2:** i nuovi farmaci vengono provati su un numero più consistente di volontari malati e servono a valutare l'efficacia, il dosaggio ed eventuali effetti collaterali.
- **Fase 3:** in questa fase gli studi vengono condotti su varie centinaia o migliaia di volontari malati per ottenere informazioni maggiori relative al rapporto rischio-beneficio.
- **Fase 4:** in questa fase il farmaco è già in commercio e si raccolgono ulteriori informazioni su efficacia, rischi e uso ottimale.

I 2.3. La partecipazione dei pazienti agli studi clinici

Nel caso delle malattie rare il coinvolgimento dei volontari nella Fase 2 e soprattutto 3 (che richiede centinaia o migliaia di pazienti) è resa difficile dal fatto che nei singoli centri di cura e nei singoli paesi i pazienti sono pochi. Per questo motivo vengono arruolati volontari da più centri di vari paesi, per studi detti multicentrici, di solito sotto il coordinamento di un medico direttore di uno dei centri di cura coinvolti. Gli studi clinici soprattutto della Fase 2 e 3 si svolgono seguendo precisi protocolli (Protocolli di studio) che prevedono:

- durata limitata e prestabilita
- presenza di un gruppo di controllo
- assegnazione casuale del farmaco e del placebo
- svolgimento dello studio in “cieco” o “doppio cieco”

La durata degli studi clinici è di solito di nove/dodici settimane. I volontari vengono suddivisi in due gruppi, di cui uno è detto gruppo di controllo (si parla infatti di studio controllato). L'assegnazione dei volontari ai due gruppi è casuale o randomizzata (dall'inglese *random* che significa casuale). Al gruppo di controllo viene somministrata una sostanza inerte, il placebo, mentre all'altro gruppo viene somministrato il farmaco oggetto dello studio. La presenza del gruppo di controllo è giustificata dalla necessità di accertarsi che l'eventuale beneficio del farmaco non sia solo dovuto a un effetto psicologico (effetto placebo). I pazienti dei due gruppi infatti non sanno se stanno prendendo il farmaco o il placebo e per questo motivo si dice che lo studio è “cieco”. Nel caso in cui né i pazienti né i medici del centro che effettua lo studio sanno chi riceve il farmaco e chi il placebo si parla di studio a “doppio cieco”. Alla fine dello studio i volontari vengono a sapere se hanno preso il farmaco o il placebo e vengono resi noti i risultati. L'efficacia o meno del farmaco viene misurata nei pazienti con IAP tramite cateterismo cardiaco (generalmente prima e dopo), test dei 6 minuti ed esami vari di laboratorio.

Per concludere possiamo dire che:

- la partecipazione dei pazienti agli studi clinici è di fondamentale importanza nel processo di ricerca come ponte tra la ricerca di base e l'approvazione di un nuovo farmaco;
- la partecipazione agli studi clinici permette ai pazienti di usufruire di alternative terapeutiche con molto anticipo rispetto ai tempi normali di approvazione e immissione in commercio;
- quasi sempre dopo la fine degli studi i pazienti possono continuare a ricevere il farmaco anche se non è stato ancora formalmente approvato (uso detto “compassionevole”).

Studi clinici randomizzati e controllati (RCT)

- Rubin LJ, *Epoprostenol in PPH*, Ann Intern Med, 1990
- Barst RJ, *Epoprostenol in PPH*, New Engl J Med, 1996
- Badesch DB, *Epoprostenol scleroderma PAH*, Ann Intern Med, 2000
- Channick R, *Bosentan in PAH*, Lancet, 2001
- Langleben D, *Terbogrel in PPH*, Am J Cardiol, 2002
- Simonneau G, *Treprostinil in PAH*, Am J Respir Crit Care Med, 2002
- Galié N, *Beraprost in PAH*, J Am Coll Cardiol, 2002
- Olschewski H, *Inhaled Iloprost in PH*, N Engl J Med, 2002
- Rubin LJ, *Bosentan in PAH*, J Med, 2002
- Barst RJ, *Beraprost in PAH*, J Am Coll Cardiol, 2003
- Sastry BK, *Sildenafil in IPAH*, J Am Coll Cardiol, 2004
- Humbert M, *Bosentan + Epoprostenol in PAH*, Eur Respir J, 2004
- Barst RJ, *Sitaxsentan*, Am J Respir Crit Care Med, 2004
- Galié N, *Sildenafil in PAH*, N Engl J Med, 2005
- Wilkins MR, *Sildenafil iversus ERA*, Am J Respir Crit Care Med, 2005
- Galié N, *Bosentan in patients with Eisenmenger S*, Circulation, 2006
- Barst RJ, *Sitaxsentan*, J Am Coll Cardiol, 2006
- McLaughlin VV, *Bosentan+Iloprost per inalazione*, AJRCCM, 2006
- Sing T, *Oral Sildenafil in severe PAH*, Am Heart J, 2006
- Galié N, *Ambrisentan in PAH*, Circulation, 2008
- Galié N, *Bosentan in mildly symptomatic patients*, Lancet, 2008
- Simonneau G, *Combination study Epoprostenol+Sildenafil*, Ann Intern Med, 2008

È del 2009 la Metanalisi di tutti i RCT pubblicati sull'IP a cura di Galié N, Eur Art J

I 3. Il ruolo delle associazioni di pazienti

Le prime associazioni per la tutela e il sostegno dei pazienti sono nate intorno agli anni 1980-1990 e tra le prime vi furono i movimenti di donne affette da tumore al seno e le associazioni per la lotta contro l'AIDS, entrambe malattie con forte impatto sociale oltre che sanitario. A questi movimenti storici si sono aggiunte nel tempo associazioni in tutto il mondo, che si occupano di diverse malattie, per risolvere in modo pragmatico i problemi della quotidianità della malattia, prevalentemente attraverso:

- attività di sostegno ai pazienti e loro familiari: diffusione di materiale divulgativo, sito web, forum di discussione, notiziario, incontri tra pazienti, attività sociali, linee telefoniche dedicate, assistenza personale, organizzativa ed economica;
- attività rivolte all'opinione pubblica e alle istituzioni: organizzazione di convegni, divulgazione di informazioni e campagne di sensibilizzazione, attività di *lobbying*.

Negli ultimi decenni si è assistito a un sempre maggiore riconoscimento del ruolo delle associazioni di pazienti da parte delle istituzioni, anche in una visione di “sussidiarietà” di interventi con il settore pubblico. Infatti in un momento difficile dal punto di vista economico per i servizi sanitari nazionali le associazioni di pazienti spesso si trovano a svolgere attività assistenziali che non è possibile ottenere dal sistema statale. Molti paesi hanno adottato misure legislative per riconoscere a livello istituzionale le associazioni di pazienti e regolamentare il loro operato. Alcune prevedono agevolazioni di tipo fiscale ed economico (ad esempio il DL 460/97 sulle Onlus in Italia). In molti paesi i sistemi sanitari e i centri di ricerca hanno anche sviluppato programmi e attività che coinvolgono i pazienti a vari livelli del processo decisionale.

Nel settore della ricerca abbiamo visto infatti che le associazioni di pazienti possono fare parte, a livello locale, dei

Comitati etici, che vegliano sul corretto svolgimento degli studi clinici. A livello internazionale sono presenti nel comitato dell'EMA (Agenzia Europea per la Valutazione del Farmaco) che concede le autorizzazioni al commercio di nuovi farmaci e collaborano con la FDA (*Food and Drug Administration*) negli Stati Uniti. Rappresentanti di pazienti in molti paesi partecipano anche alla definizione ed elaborazione dei Protocolli di studio e alle fasi di interpretazione e monitoraggio dei risultati degli studi clinici.

Rappresentanti di pazienti sono chiamati inoltre sempre di più a collaborare con le istituzioni per definire scelte di politica sanitaria, per ora soprattutto in alcuni paesi del Nord Europa e negli Stati Uniti. In Italia ci si sta muovendo in questo senso ed essi vengono chiamati a fare parte dei piani di concertazione, sono presenti in organi consultivi e vengono invitati a partecipare a progetti specifici. Sempre in Italia la legge finanziaria per il 2006 per la prima volta ha previsto la possibilità per i contribuenti di destinare il 5 per mille dell'Irpef alle associazioni di volontariato.

Negli ultimi anni, anche grazie al sostegno di personaggi famosi, i cosiddetti *testimonial*, e alle importanti campagne condotte a livello nazionale e internazionale con grande spiegamento di mezzi e coinvolgimento dei media, tutto il settore del *non profit* ha ottenuto grande visibilità presso l'opinione pubblica e sta ottenendo importanti risultati.

Si stima che le malattie rare nel mondo siano oltre 6.000. Una malattia è definita rara dall'UE quando colpisce non più di 5 persone su 10.000. Seppure singolarmente ciascuna malattia colpisce pochi cittadini, complessivamente esse riguardano circa 20-30 milioni di persone in Europa e un milione in Italia e rappresentano un problema rilevante di sanità pubblica (dati Istituto Superiore di Sanità, ISS).

13.1. Associazioni di pazienti con malattie rare

Infatti i pazienti affetti da malattie rare devono confrontarsi con difficoltà dovute proprio alla rarità della patologia:

- difficoltà e ritardi nella diagnosi;
- difficoltà a trovare informazioni adeguate;
- carenza o difficoltà di accesso ai trattamenti disponibili;
- difficoltà a trovare i centri specializzati;
- disparità nei servizi tra diverse nazioni e, persino, regioni;
- difficoltà nel reperire informazioni sulle procedure amministrative da intraprendere.

Molte associazioni sono sorte negli anni per occuparsi di pazienti con malattie rare. In Italia circa 350 associazioni sono censite nell'elenco del Centro Nazionale per le Malattie Rare dell'Istituto Superiore di Sanità. Alcune di esse si sono federate a livello nazionale (UNIAMO) e/o internazionale (EURORDIS in Europa e NORD negli USA), così acquisendo ulteriore influenza e visibilità.

I 3.2. Associazioni di pazienti con IAP

Si calcola che attualmente nel mondo vi siano circa quaranta associazioni di supporto ai pazienti con IAP. La prima ad essere costituita, nel 1990, e la più grande per numero di soci, è stata quella americana, *PHA USA*. In Europa le prime associazioni ad essere create, a metà degli anni '90, sono state quella tedesca e francese. In Europa, ad oggi, vi sono oltre venti associazioni. Dal 2003 la maggior parte di loro si sono federate a livello europeo con la costituzione di *PHA Europe*. Tra i Soci Fondatori vi sono anche AIPI e AMIP, le due associazioni che in Italia rappresentano i pazienti affetti da IAP. Esistono associazioni anche in alcuni paesi del bacino mediterraneo, in America Centrale e Sud America (come per l'Europa è stata costituita una federazione, la *Sociedad Latina de Hipertensión Pulmonar*), in Canada, in Asia, nel continente africano e in Australia. *PHA Planet*, una rete informatica attivata da PHA USA, permette a tutte le associazioni di pazienti con IAP nel mondo di comunicare e scambiarsi informazioni in tempo reale.

L'AIPi, Associazione Ipertensione Polmonare Italiana è una Onlus, fondata nel 2001, riconosciuta dal Centro Nazionale Malattie Rare dell'ISS. L'AIPi offre ai propri soci supporto pratico e assistenza su vari aspetti inerenti la malattia (accesso ai farmaci, esenzioni, invalidità ecc.), informazioni mediche, occasioni di incontro e socializzazione, assistenza psicologica ed economica. Tra i servizi offerti citiamo:

13.3. AIPi e sue attività

- la linea telefonica attiva 24 ore su 24 per informazioni e la linea telefonica AIPi voce amica;
- il notiziario trimestrale AIPi news;
- il manuale AIPi e altro materiale divulgativo;
- il sito www.aipiitalia.it e il forum di discussione;
- l'Assemblea annuale e gli incontri periodici tra pazienti;
- l'assistenza economica tramite il Fondo di Solidarietà.

Il lavoro dell'AIPi è svolto da volontari e si avvale della consulenza scientifica del Centro di Diagnosi e Terapia dell'Ipertensione Arteriosa Polmonare, Istituto di Cardiologia, Policlinico S. Orsola-Malpighi, Università di Bologna, diretto dal Prof. Nazareno Galiè.



14. Leggi a tutela dei pazienti con malattie rare e/o invalidanti

In questo capitolo faremo un brevissimo accenno alle principali disposizioni legislative di interesse per i pazienti:

14.1. esenzioni dal ticket

14.2. invalidità civile

14.3. handicap

14.4. assistenza domiciliare

14.1. Esenzione dal ticket

Il ticket è una compartecipazione al costo dei farmaci e delle prestazioni specialistiche del SSN stabilito da normative nazionali. L'esenzione dal ticket può essere parziale o totale. L'esenzione dal ticket è prevista in alcuni casi particolari: per età/reddito, per patologia (cronica e invalidante o rara) e per invalidità. Sono inoltre esenti alcune categorie di persone (ciechi, sordomuti ecc.). L'esenzione dal ticket per età/reddito riguarda alcune categorie sociali a basso reddito (anziani con più di 65 anni, disoccupati iscritti nelle liste di collocamento e loro familiari a carico, titolari di pensioni minime e loro familiari a carico, bambini con meno di 6 anni che fanno parte di un nucleo familiare a basso reddito). L'esenzione dal ticket per patologie croniche e invalidanti si riferisce al DM n. 379 del 18/5/99 che ne stabilisce l'elenco (tra cui l'insufficienza cardiaca/respiratoria, le malattie del tessuto connettivo, i pazienti in attesa e post trapianto). Per quanto riguarda l'esenzione dal ticket per malattie rare (che godono di una maggiore tutela) attualmente l'Ipertensione Arteriosa Polmonare non rientra nell'elenco delle malattie esenti (DM n. 279 del 18/5/2001, all. I). È prevista da tempo l'inclusione di un centinaio di altre patologie rare, tra cui l'IAP, ma la questione è ancora in discussione. L'esenzione dal ticket è prevista per chi ha ottenuto il riconoscimento dell'invalidità civile pari o superiore al 67%.

14.2. Invalidità civile

Per invalidità civile si intende la riduzione della capacità lavorativa di almeno un terzo (Legge 118/71). A seconda della percentuale di invalidità riconosciuta si acquisisce il diritto a dif-

ferenti livelli di aiuto fisico, sociale ed economico. Dal 34% è prevista l'erogazione di ausili e protesi. Dal 46% vi sono agevolazioni ai fini dell'assunzione obbligatoria (Legge 68/99). L'invalidità pari o superiore al 67% prevede l'esenzione dal ticket e altri benefici non economici. L'invalidità pari o superiore al 74% (invalidi parziali) dà diritto a un assegno mensile di assistenza; nel caso di invalidità al 100% (invalidi totali) viene attribuita una pensione di inabilità. In entrambi i casi non devono essere superati determinati redditi personali. Agli invalidi civili al 100% con perdita di autonomia (non deambulanti o non in grado di compiere autonomamente gli atti quotidiani della vita) può essere riconosciuta anche una "indennità di accompagnamento" che serve a coprire le spese necessarie per l'assistenza e che non è soggetta a limiti di reddito.

La Legge 104/92 si occupa dell'assistenza, dell'integrazione sociale e dei diritti delle persone con handicap. I benefici previsti dalla Legge 104/92 dipendono dal grado di handicap. Alcuni di questi riguardano agevolazioni lavorative: permessi per i lavoratori con handicap, per i lavoratori che assistono con continuità un familiare in situazione di gravità, per i genitori di minori con handicap. Sono previste inoltre alcune agevolazioni fiscali tra cui: detrazione spese per ausili, esenzione tassa di circolazione, IVA ridotta dal 20 al 4 % per acquisto di auto, strumenti tecnici e informatici (devono essere intestati al disabile).

NB. I pazienti possono fare allo stesso tempo richiesta per invalidità civile e handicap: sono due diverse procedure che non si escludono a vicenda. I pazienti si devono rivolgere al medico di base per il rilascio del certificato medico, su modello fisso INPS. Successivamente le domande vanno inoltrate per via digitale e telematica all'INPS, tramite patronato, associazione, soggetti abilitati.

La vostra ASL di residenza potrà darvi dettagli sui servizi di assistenza domiciliare disponibili nel vostro Comune.

14.3 Handicap

14.4. Assistenza domiciliare

I 5. La malattia attraverso le testimonianze dei pazienti

In questo capitolo abbiamo dato la parola ai pazienti che, attraverso le loro testimonianze, aiutano a capire meglio cosa significhi avere una malattia come l'Iipertensione Arteriosa Polmonare e cosa essa rappresenti nella vita di tutti i giorni.

Le testimonianze sono state scelte tra le tante pubblicate negli ultimi anni nel notiziario AIPInews e la selezione è stata fatta in modo da essere rappresentativa degli argomenti trattati in questo volume: le varie forme di IAP, le terapie attualmente in uso e le possibili soluzioni chirurgiche. Al di là degli aspetti scientifici, queste storie ci offrono un autentico spaccato di vita vissuta e sono fonte di utili insegnamenti su come affrontare la malattia e tutti i problemi che essa determina.

Sicuramente i pazienti si riconosceranno nelle descrizioni dei primi sintomi, delle paure e ansie legate al momento della diagnosi, delle difficoltà a trovare adeguate informazioni sulla malattia e a identificare i centri di cura specializzati. A questo si aggiungono i problemi legati alla convivenza con la malattia, alla gestione della terapia, ai controlli da pianificare, alla necessità di riorganizzare la vita “intorno” ad essa.

Per esigenze di spazio abbiamo accorciato leggermente i racconti, pur mantenendo le parole e lo spirito dei protagonisti con tutto il loro carico emotivo. Ringraziamo i nostri Soci che hanno voluto condividere la loro esperienza nella speranza di aiutare altri a trovare la forza per combattere questa faticosa battaglia.

Da queste storie emerge quanto il sostegno di familiari e amici, dei medici e di tutto il personale ospedaliero sia di fondamentale importanza nell'accettazione e nella convivenza con la malattia e possa infine favorire il processo terapeutico.

IAP idiopatica

Vivo a Rosà (VI), ho 35 anni, un marito, due bellissimi bambini di sette e di quattro anni e lavoro part time in una società commerciale. Tutto è cominciato nel corso dell'ultima gravidanza, nell'estate caldissima del 2003. Non riuscivo a respirare bene, ad ogni piccolo movimento dovevo fermarmi per riprendere fiato; non riuscivo nemmeno a parlare a lungo perché sentivo il cuore battere veloce e le parole che non uscivano più fluide... Sia il ginecologo che il mio medico però mi dicevano di stare tranquilla. Avevo sempre le labbra violacee e le occhiaie ma di questo nessuno si è accorto... Il bambino è nato sano e tutto è andato bene, ma la sensazione di affaticamento nel respirare continuava a persistere. A questo punto il mio ginecologo ha ritenuto opportuna una visita cardiologica d'urgenza. Sembrava trattarsi di un'embolia polmonare avuta durante il parto: non mi hanno permesso di tornare a casa, né allattare il neonato (mi sono sentita morire dentro!). Sono stata ricoverata a Bassano del Grappa (VI) e dopo una lunga serie di esami (scintigrafia polmonare, cateterismo ecc.), un cardiologo che aveva studiato a Bologna mi ha parlato di una rara malattia chiamata Ipertensione Polmonare. Mi ha consigliato, quindi, di recarmi al S.Orsola-Malpighi. Così nel dicembre 2003 ho avuto la conferma della malattia. Ipertensione Polmonare idiopatica. Cos'era? Leggendo su internet sembrava che l'unica soluzione fosse il trapianto. Eravamo tutti angosciati da una tale prospettiva. Invece il Prof. Galié con il suo meraviglioso staff mi ha tranquillizzato: la ricerca medica ha fatto grandi passi e ci sono delle terapie alternative. Dopo vari tentativi è stata decisa la terapia con Bosentan/Tracleer e Coumadin. Da gennaio 2004 ho iniziato la cura e sto molto meglio. Avevo sempre fatto sport, ero molto impegnata anche nel sociale. Con questa malattia vedevo rivoluzionare la mia vita: niente attività movimentate, e soprattutto difficoltà nel poter accudire i miei bambini. Invece grazie all'équipe del Prof. Galié ho potuto ritrovare una vita "quasi normale" come poter fare delle belle passeggiate in bicicletta con i miei figli. Ho imparato che la malattia è dura, ma non bisogna scoraggiarsi, bisogna tirare fuori quella grinta che il Signore ci ha donato e che ognuno ha dentro di sé!

Ylenia Frigo, 2008



“Ho potuto ritrovare una vita quasi normale come poter fare delle belle passeggiate in bici con i miei figli”

IAP idiopatica

Finalmente mi decido a scrivere! Sono nata a Belluno e a diciott'anni, non essendoci delle industrie dalle mie parti, ho preso il volo per Genova. Mi è piaciuta subito e ci sono rimasta per tre anni a fare la bambinaia. Poi, con un contratto annuale e l'aiuto di mia sorella sono entrata in Svizzera. A Zurigo, ho lavorato nella filatura anche se non era il mio ideale di lavoro. A me piaceva cucire. Poi l'incontro con mio marito (un colpo di fulmine) e tre mesi dopo eravamo marito e moglie e io ero la donna più felice del mondo! Grazie a lui, sono potuta entrare a cucire in un atelier dove mi chiamavano la "specialista". Dal mio matrimonio sono nate tre splendide bambine, ora donne, che mi hanno fatto diventare nonna felice per ben dieci volte. Cinque maschi



e altrettante femmine, tutti affettuosi, intelligenti e sani. Loro sono veramente la mia ricchezza. E ora veniamo al punto dolente, la mia malattia, che si è annunciata cinque anni fa. Prima di allora non avevo avuto nessun sintomo, nessun minimo allarme. È successo una mattina salendo le scale di volata come ero solita fare: mi è venuto un grande affanno e un malessere generale. Mi sono seduta incredula sul letto aspettando che mi passasse e poi ho voluto rifare le scale. Non ci volevo credere che una cosa così fosse capitata a me, ma purtroppo era così. Ho aspettato qualche settimana prima di andare dal medico; lui ha capito subito che era una cosa grave e mi ha mandato con urgenza all'ospedale per fare un

ECG. Mi hanno ricoverato subito e hanno iniziato i vari controlli. Alla fine è venuto il primario a parlarmi: lui aveva capito il problema, ma non poteva risolverlo. Però è stato gentile e mi ha fissato lui stesso un appuntamento a Bologna col Prof. Galiè. Al S. Orsola-Malpighi ho parlato con lui, persona squisita, che mi ha spiegato che dovevo essere ricoverata per eseguire tutti i controlli del caso, anche il cateterismo. Sono stata seguita dal Dott. Palazzini, ottimo medico, molto paziente e professionale. Ho iniziato la cura con un primo farmaco con cui sono andata avanti per circa un anno. Riuscivo a respirare bene, ma abbiamo constatato che vi erano degli effetti collaterali e quindi ho dovuto sospendere il farmaco. Dopo qualche mese ho iniziato a prendere il sildenafil/Revatio e adesso sono tre anni che sto bene. Purtroppo, sei mesi fa, mi hanno raddoppiato il dosaggio in seguito a uno scompenso cardiaco. Vorrei ringraziare di cuore il Prof. Galiè, il Dott. Palazzini, le Dott.sse Manes e Bacchetti e anche tutti gli altri che in qualche modo si sono occupati di me, io li chiamo i miei angeli.

Maria Savaris, 2011

“È successo una mattina salendo le scale di volata come ero solita fare: mi è venuto un grande affanno e un malessere generale”

IAP associata a cardiopatia congenita

Mi piace lavorare di notte. Nessuno ti cerca, posso scrivere mentre gli altri dormono. Saint Exupéry disse una volta che la notte rivela l'uomo, chissà se è vero! Ho conosciuto il Prof. Galiè una mattina del 2004. Ero arrivato al S. Orsola-Malpighi dalla mia città, Arezzo. Due mesi prima era morto all'improvviso mio fratello, ed ero anche stato lasciato dalla mia compagna. Avete presente un pugile che ha ricevuto un uppercut che lo manda KO? Pensare alla mia salute mi sembrava la cosa più naturale da fare. A sei anni mi era stata diagnosticata una IP secondaria di grado severo associata a Sindrome di Eisenmenger, e da allora avevo visto talmente tanti cardiologi che potrei riempire un album di figurine Panini... Il Prof. Umberto Squarcia di Parma mi seguiva da moltissimi anni e nel 1981 aveva restituito speranze ai miei genitori, quando i suoi colleghi dicevano: "Non c'è niente da fare"! Poi il primo contatto con Galiè e la sua professionalità mi conquistò. Mio padre era scettico, tanto che cominciò a fargli il terzo grado. Non c'era da biasimarlo: era il suo modo per scaricare la rabbia e il dolore che aveva dentro. Concordai con il Prof. Galiè che sarebbe stato opportuno un cateterismo e un ricovero. Arrivai con le mie valigie all'Ospedale ma sentii che non ero ancora pronto e decisi di andarmene. Il Professore mi capì e mi diede un appuntamento in Day Hospital. Un mese dopo, effettuai il cateterismo e mi fu prescritto il bosentan/Tracleer. La mia resistenza allo sforzo con questo farmaco è aumentata. La mia vita ora è più normale. Immagino come sarebbe potuta cambiare la mia infanzia con questo medicinale. Sto sognando, ma significa che la tristezza è ormai superata. Ora progetto una famiglia, e penso alle soddisfazioni che mi sta dando il mio lavoro. Prima del grave lutto, avevo lavorato per giornali, tv, radio, internet, ma per un lungo periodo avevo perso lo stimolo di essere attivo. Gli amici e i familiari sono stati importanti, ma in queste situazioni il miglior psicologo non può nulla se tu non riesci a reagire, ad amarti. Il mio primo obiettivo è stato il peso, sono riuscito a perdere dieci chili. Poi c'è stato l'incontro con la mia compagna Priscilla che ha portato felicità e serenità. Il ritorno al lavoro è arrivato di conseguenza. Così ho firmato un contratto con la RAI per alcune trasmissioni sportive storiche come 90° minuto e Dribbling e per altre come Martedì Champions e Mercoledì da Campioni. Ho anche ripreso gli studi e mi sono laureato. Tutto questo non sarebbe successo senza il Prof. Galiè, la Dott.ssa Manes, il Dott. Negro, la Dott.ssa Romanazzi e tutti i loro colleghi. Spero che la mia esperienza possa trasmettere che ci si può rialzare da una caduta, purché si cerchi l'aiuto maggiore in noi stessi.

Fabrizio Ferrari, 2008



“Spero che la mia esperienza possa trasmettere che ci si può rialzare da una caduta, purché si cerchi l'aiuto maggiore in noi stessi”

IAP associata a sclerodermia



Ho sempre avuto poca resistenza nella corsa, ero la prima che veniva presa! A 16 anni avevo difficoltà a nuotare per i 33 metri della piscina: arrivavo senza fiato! Però non mi sono mai preoccupata, amavo il ballo, mi piaceva sciare e facevo tutte queste cose! A 47 anni, iniziò la menopausa e mi ritrovai con le dita delle mani bianche; il medico mi disse: "È il morbo di Raynaud, non c'è nulla da fare, si metta i guanti". Il centro menopausa di Pavia mi fece mettere il cerotto (allora erano i primi). La cura ormonale mi fece stare subito meglio fino al 2003 quando ho dovuto smettere. Se avessi saputo... lo avrei tenuto fino a 80 anni come la Paola Borboni... Da allora ho avuto un sacco di disturbi: occhi senza lacrime, mi mancava la saliva ecc. Nel 2007 ho scoperto di avere la Sclerodermia così ho iniziato ogni sei mesi a fare i controlli. Le macchine dicevano che era tutto sotto controllo, nel 2008 l'ECO segnava una pressione polmonare di 30 e andava tutto bene. Vedendo che insistevo, mi dissero di tornare per la prova dei sei minuti. Avevo l'aria stanca, ma anche due nipotini da badare e tutti credevano che quella ne fosse la causa. Non potevano essere loro, perché erano molto tranquilli e mio marito mi aiutava. A ottobre ho letto che l'Ipertensione Polmonare poteva essere un'aggravante della mia malattia. Sono corsa dal cardiologo che scoprì un'I.P. di grado severo (pressione polmonare di 67). Spaventata mi sono rivolta al Policlinico di Pavia, ma avendo la Sclerodermia sono stata indirizzata al reparto di Reumatologia dove mi dimisero con una nuova terapia. Ero a rischio d'infarto e le statistiche mi davano al massimo tre anni di vita. Mi sembrava di aver vicino l'Angelo della morte che mi abbracciava. Ho pensato subito ai nipotini: non potevo stare da sola con loro. Ogni mese andavo a Pavia ma sempre in reparto Reumatologia, poi a metà gennaio 2009 ho scoperto il centro di Bologna e sono andata dal Prof. Galiè. Mi rassicurarono che non c'era rischio d'infarto, e che potevo stare con i bimbi senza timore. Che grande notizia! Sono stata ricoverata per una settimana dove ho iniziato le prime terapie. Ho incontrato Marzia, tra noi è nato subito un feeling, poi ho scoperto l'Associazione AIPI e il forum. Oggi sono in terapia di combinazione con epoprostenolo/Flolan, ambrisentan/Volibris e sildenafil/Revatio. Sono più serena, temevo che se fossi morta entro tre anni, i miei nipotini non si sarebbero ricordati della nonna che li portava a danza o in piscina, che insegnava loro i numeri e le parole. Penso che ce la farò! Mi sento curata al meglio! Il nostro Prof. Galiè ha un team di dottori e infermieri davvero unici per la competenza e la disponibilità! Approfito per dire: "venite sul forum AIPI a parlare", troverete persone meravigliose che infondono coraggio, ci si sente davvero uniti!

Adriana Peratici, 2011

**"Approfitto per dire:
venite sul forum AIPI
a parlare, troverete
persone meravigliose
che infondono coraggio,
ci si sente davvero uniti!"**

IP secondaria a CPCTE

Ho 34 anni, abito a Povolaro di Dueville (Vi). Sono sposata con Gianluca e sono impiegata in un'azienda di Vicenza. Confesso di essere un po' a disagio nel raccontare la mia storia, ma avendo conosciuto l'AIPI, so quanto sia importante per le persone che come me soffrono di questa malattia, sentir parlare di esperienze simili alla loro. Le storie che leggo nella rivista sono state motivo di confronto e conforto, ed è con questo obiettivo che mi sono decisa a prendere la penna. Tutto ebbe inizio nell'estate caldissima del 2003 con i primi sintomi: affaticamento, affanno e dispnea nello svolgere le attività quotidiane. Il medico di base, sospettando una disfunzione tiroidea, mi consigliò alcuni accertamenti clinici che risultarono negativi. I mesi passavano, i sintomi no! Mi nacque un nipotino che fece emergere in me un grande desiderio di maternità e a novembre 2003 ero in attesa. I sintomi si acutizzarono tanto da richiedere un ricovero per "dispnea ingravescente con tachicardia". Rimasi ricoverata per quasi due mesi, venni sottoposta a ECG, angiografia, ECO e TAC polmonare con diagnosi di "tromboembolia polmonare". Ricordo la paura, i dubbi e il dolore che accompagnò me, Gianluca e i miei familiari. Le informazioni su questa grave malattia erano nuove per noi e così ci fidammo del parere dei medici che ci consigliarono l'interruzione di gravidanza. Dopo tre mesi mi fecero uno studio emodinamico e coronarografico, che evidenziò un quadro di Iper-tensione Polmonare pre-capillare di grado moderato-severo. Un cardiologo dell'Ospedale di Vicenza mi fece avere un appuntamento per una visita al S. Orsola-Malpighi di Bologna dove venni ricoverata nel luglio 2004. Sottoposta a ulteriori esami dal Prof. Galiè, mi confermarono l'IP (cuore polmonare cronico tromboembolico) e mi diedero la terapia adeguata (sildenafil/Revatio e anticoagulante). Ritornai al lavoro, le uscite in moto, le serate con gli amici, senza la paura di non farcela. Durante una visita appresi dell'Associazione AIPI. Conobbi persone con la mia stessa malattia e frequentando le assemblee annuali trovai risposte alle mie domande. Nel 2007 la mia ditta mi mise in mobilità per un anno, allora feci richiesta per riconoscere la mia invalidità (L 104/92). Fui iscritta negli elenchi del collocamento mirato per i disabili (L 68/99 art. 1). Cercai un nuovo lavoro compatibile con la malattia, quindi nel febbraio 2008 con l'assistente sociale, iniziai un percorso di integrazione lavorativa per disabili e riuscii a trovare lavoro. Sono stata molto fortunata, perchè nonostante la malattia ho un lavoro, un marito, otto nipotini! Non bisogna mai abbattersi, ma godere la vita fino in fondo! Ringrazio tutta l'équipe del Prof. Galiè e tutta l'Associazione AIPI!



Erica Dotti, 2010

“Sono tornata alla vita quotidiana fatta di lavoro, di uscite in moto, di serate con gli amici, di passeggiate con i miei nipotini...”

Terapia con calcioantagonisti

Quattro anni dopo (avevo inviato il primo scritto a Pisana nel 2007) eccomi ad aggiornare con piacere la mia storia. Devo subito dire che il mio quadro clinico in sostanza non è cambiato, anzi, è addirittura migliorato in questi ultimi anni. Ho 47 anni e sono affetto da Ipertensione Arteriosa Polmonare Idiopatica, ma grazie al cielo rispondo positivamente al test acuto di vaso reattività polmonare, il che significa, in termini non tecnici, che la mia cura non è assolutamente invasiva e si riduce in sostanza all'assunzione quotidiana per via orale di calcio antagonisti. Il tutto si traduce in un buono stato di salute, in una vita normale che coinvolge la sfera familiare, quella professionale, le relazioni con gli amici. Sono stato fortunato, niente da dire, e ogni



volta, quando ripenso a queste cose, il mio pensiero va allo splendido staff creato dal Prof. Galiè in tutti questi anni. Un lavoro encomiabile che ha formato e sta formando veri specialisti di questa malattia tanto seria quanto poca conosciuta fino a una decina d'anni fa. Grazie di cuore per quello che avete fatto, per quanto state facendo e per quello che farete. Tornando a me devo dire che sto provando a tenermi strette le mie passioni (musica in primis), cercando il giusto equilibrio con la vita familiare e con il lavoro. Non è sempre stato facile (un grazie va ad Antonella, mia moglie, per la pazienza),

ma direi che ci siamo riusciti. L'anno scorso ho chiuso (in bellezza però, con concerto a Monaco di Baviera) con l'attività live della mia band, ma in compenso scrivo di musica rock con regolarità su una rivista mensile specializzata (questo comporta anche qualche recensione di concerti nelle capitali europee) e riesco a dedicarmi all'organizzazione di un paio di eventi musicali durante l'anno, uno in particolare giunto ormai alla settima edizione. Seguo anche con interesse l'attività cestistica di mio figlio in giro per la Lombardia (sono legato al basket avendo giocato per diversi anni a livello dilettantistico). Come under 17 Francesco è ormai per me immarcabile, anche se l'esperienza ogni tanto fa ancora la differenza! Fantastici ed equilibrati (almeno fino ad un paio d'anni fa...) i nostri lunghi 1 vs 1 nei weekend estivi nel campo vicino a casa. Oggi per me è meglio sfidarlo ai tiri da fuori e ai tiri liberi, dove riesco almeno a innervosirlo... Tutto bene insomma, spero possa continuare ancora così per lungo tempo. Un saluto affettuoso e carico di positività e speranza a tutti i pazienti del Prof. Galiè e un carissimo saluto anche a Pisana e ai suoi collaboratori.

Mauro Zaccuri, 2011

“Non è sempre stato facile (un grazie va ad Antonella, mia moglie, per la pazienza), ma direi che ci siamo riusciti”

Monoterapia con inibitore della PDE-5

Ciao, sono di Guagnano (Le) dove vivo con mia moglie Veronica e mio figlio Simone di sette anni. A gennaio 2008 mi sono finalmente deciso a fare degli esami perché da qualche anno avevo problemi respiratori. Già dai primi esami il quadro clinico apparve chiaro: Ipertensione Polmonare. In un primo momento non capii la gravità della situazione e mi veniva pure da sorridere per la mia totale ignoranza sulla malattia. Come sapete quando ti confermano questa maledetta malattia il mondo ti cade addosso... Non hai più progetti, niente obiettivi, niente di niente... Quando sono andato a Bologna ho visto una ragazza con l'IP e con la pompa del Flolan, volevo scappare, ma "sicuramente avrei fatto poca strada"! Scherzi a parte mi è crollato il mondo addosso... Poi piano piano si inizia a lottare e posso dire che combatterò con tutte le mie forze! Man mano che i mesi passavano ho incominciato a reagire, mi dicevo "se mi fermo sono fregato", guardavo mio figlio e dicevo "già la vita è molto difficile, immagina senza di me quanti problemi avrà in più". Ho tanta paura, ma devo combattere, voglio vivere: così come io ho bisogno della mia famiglia anche loro hanno bisogno di me! Le prime visite erano ogni due o tre mesi, poi sei mesi e adesso all'ultima visita addirittura otto! Ricordo che quando sono uscito dall'ospedale non ci credevo, ero troppo felice! Beh, chi lo avrebbe detto che dopo quasi tre anni sto "bene", felice per come stanno andando le cose, grazie ai nostri grandi dottori! Adesso sto pian piano ricominciando... Ho comprato anche un camper e sto facendo delle belle esperienze. Vado a pesca sui kart e poi ho una grande passione per la band dei White Queen!

Diciamo che la mia vita è quasi come prima, escluso il lavoro. Ho avuto la fortuna di conoscere qualcuno di voi e vorrei conoscerne altri, e poi ho trovato un vero amico... Mario Lionetti, un ragazzo stupendo. Siamo riusciti ad andare allo stadio di Milano, un sogno che avevo fin da quando ero piccolo! Cari amici miei, ricordatevi che dobbiamo lottare sempre perché solo lottando si possono avere dei risultati. Ringrazio tutti, dal Prof. Galiè al resto dell'équipe, e in particolare Giuseppe Albanese, perché mi sopportano e mi danno tutte le risposte che chiedo loro!

Fabio Caione, 2010



"Beh, chi lo avrebbe detto che dopo quasi tre anni sto 'bene', felice e contento per come stanno andando le cose..."

Monoterapia con antagonista recettoriale dell'ET-I

Ho 70 anni e sono di Gallipoli (LE). Nel 2005, mi ammalai di broncopolmonite acuta con versamento pleurico, con l'aggravante dello pseudomonas. Nel 2008, andando a far volare aquiloni e aeromodelli con due amici più o meno coetanei, mi accorsi che non riuscivo a tenere il passo per la stanchezza e l'affanno. Qualche sera dopo, passeggiando avvertii una stanchezza insolita e un forte giramento di testa. Prenotai una visita da un cardiologo di ottima reputazione professionale, la visita fu molto scrupolosa, ma non rilevò sintomi importanti; attribui il giramento di testa a una leggera stenosi vertebrale. Feci una coronografia con liquido di contrasto a Modena. L'esame rilevò una stenosi critica dell'arteria vertebrale sinistra che fu trattata con angioplastica e impianto di stent e una malattia subcritica dell'IVA di lieve entità. Le vertigini sparirono, ma l'affanno e la stanchezza rimasero! Questo avveniva ai primi di luglio. Sono andato avanti così per altri tre mesi senza avere una diagnosi



precisa fino a quando la ritenzione idrica mi ha gonfiato in un modo spaventoso: addome ingrossato e gambe gonfie mi facevano sembrare un mostro. Il primario di medicina generale dell'Ospedale di Gallipoli mi fece ricoverare d'urgenza con diagnosi di IP e terapia ad alte dosi di Lasix. Né io, né la mia famiglia avevamo presente cosa significasse l'IP. Aspettavo per il ricovero nuovamente a Modena, quando una sera, dopo aver salito i 18 scalini per la mia camera da letto, ho sentito un dolore diffuso al torace e alla vena giugulare destra. Sono svenuto prima che mio figlio riuscisse a darmi la cannula dell'ossigeno, di cui per fortuna mi ero

provvisto. Fu confermata l'IP, ma finalmente il Prof. Cavalieri, primario cardiologo, ci spiegò cosa significava e, con umiltà e grande senso di responsabilità, mi disse che non avevano mai trattato questa malattia e si sarebbe messo in contatto con il S. Orsola-Malpighi di Bologna, centro di eccellenza per l'IP, per ricoverarmi. È stata una fortuna incontrare un medico così coscienzioso! La prospettiva di una probabile soluzione mi ha dato tanto vigore morale e ha rincuorato la mia famiglia, così in mezza giornata abbiamo prenotato quanto serviva per lo spostamento a Bologna. Sono rimasto impressionato dalla professionalità dell'équipe del Prof. Galiè e dico solo che dovrebbero essercene di più di uomini così! Non soltanto sotto il profilo professionale ma umano. Sento che sto migliorando giorno per giorno anche se è trascorso solo un mese e mezzo, sono fiducioso. Auguri a tutti e un affettuoso saluto al Prof. Galiè e alla sua équipe. In particolare alla Dott.ssa Cervi che si è mostrata molto disponibile sia durante il mio ricovero sia telefonicamente adesso che sono a casa.

Luigi Fedele, 2009

“La prospettiva di una probabile soluzione mi ha dato tanto vigore morale e ha rincuorato la mia famiglia...”

Terapia di combinazione con ERA e inibitori PDE-5

Dieci anni fa acquistai un computer perché mi piace scrivere, soprattutto racconti per bambini, ma stavolta scrivo qualcosa su di me. Ho 38 anni, sono sempre stata in perfetta salute, mai un giorno di malattia al lavoro e l'unica assenza a scuola fu per la varicella. Non sono sposata e vivo con i miei genitori, ho due nipotini ormai grandi, figli di mia sorella e lavoro come programmatore informatico, un bel lavoro sedentario, per fortuna! Nel 2005 dopo una splendida vacanza a Lampedusa, decisi che era ora di fare un po' di attività fisica. Pensai che una corsa dopo il lavoro era l'ideale per mantenere il peso forma. Tuttavia la mia andatura era veramente lenta. Mi capitò di incrociare un signore che portava il cane a passo veloce e non riuscivo a tenere il suo passo. Il mio record è 4 km in quaranta minuti! Però mi sentivo bene, e all'isola d'Elba, riuscii a nuotare per ben 50 metri senza fermarmi, un record per me. Salii sul cupolone di S. Pietro, (il primo pezzo in ascensore) e sul campanile di Giotto a Firenze. Sul finire dell'estate 2007, cominciai ad avere una tosse mattutina. Tra l'autunno e l'inverno 07/08 avevo iniziato uno strano affanno, facevo fatica a portare le borse della spesa su per le scale (abito al primo piano). Decisi di andare dal mio medico e l'8 marzo 2008 mi recai all'ospedale di Melegnano (MI) per una visita cardiologia; me la diedero per l'8 aprile. Avevo parcheggiato la macchina lungo una strada che attraversai a piedi, e mi ricordo l'affanno per quei pochi passi. Durante la visita, la dottoressa mi disse che era tutto a posto. Mancava però ancora l'ECG, quando ebbe l'esame mi fece fare subito un ECO. Il cardiologo che mi fece l'eco optò per un ricovero. In tre giorni la diagnosi: Ipertensione Polmonare Idiopatica. Sono stata indirizzata a Pavia e a maggio ho fatto il primo cateterismo destro. Non sono risultata una "responder" e mi hanno messo in cura con bosentan. Alla prima pastiglia ebbi la netta sensazione che la dispnea fosse diminuita. A ottobre 2008 feci il secondo cateterismo in cui fu rilevato un lieve miglioramento emodinamico, ma senza diminuzione delle pressioni polmonari, così integrarono al bosentan il sildenafil (Viagra). Quando ho raccontato ai colleghi del nuovo farmaco, non si sono certo risparmiati in risate e qualcuno ha dimostrato un particolare interesse... A gennaio 2009 sono scesa alla classe funzionale II e al test dei sei minuti ho percorso 560 metri, quasi come una persona normale. A maggio 2010 ho fatto il terzo cateterismo, e sono sempre nella classe funzionale II. Mi sono prefissa d'essere serena, anche se non è sempre facile e vorrei sfatare un detto comune "l'importante è la salute...". Penso che "l'importante sia la serenità!"; se si è sereni, diventa tutto un po' più facile da affrontare, anche la malattia.

Daniela Valenti, 2009



“Vorrei sfatare un detto comune l'importante è la salute... Penso che l'importante sia la serenità!”

Terapia di combinazione con prostanoide-inalatorio

Ho 54 anni e da cinque sono affetta da Ipertensione Polmonare idiopatica, seguita dal Prof. Galiè presso il Centro per l'IP del S. Orsola-Malpighi di Bologna. L'affanno è iniziato nel 2001, ma una visita cardiologica aveva escluso problemi al cuore. L'anno dopo, mentre mi recavo a piedi al Santuario di Santa Rita da Cascia, dopo l'ennesima fermata per l'affanno e un dolore fortissimo al petto accompagnato da nausea, sono svenuta. Dopo il ricovero e numerosi accertamenti mi fu diagnosticata un'Ipertensione Polmonare idiopatica. Mi spiegarono che si trattava di una malattia rara: mi crollò il mondo addosso. Dopo molte traversie trovai su internet il Centro del Prof. Galiè e decisi di recarmi da lui, dove venne confermata la diagnosi e mi venne prescritta una terapia con il sildenafil/Revatio che diede effetti di stabilizzazione. Da allora faccio i controlli a Bologna, ma con molte difficoltà perchè dalla Sicilia è più che un viaggio andarci e

bisogna fermarsi a dormire in albergo per gli orari impossibili degli aerei. Da qualche tempo sono in cura con iloprost/Ventavis, 6 inalazioni al giorno, da effettuarsi con la "macchinetta", che è un po' un incubo per noi ammalati! Chi la usa sa quali e quanti problemi vi siano: la pulizia dei bocchagli, la macchinetta che pesa e necessita di una presa elettrica ecc. L'aspetto positivo è che sto molto meglio, guido, riesco a mantenermi attiva, a vedere gli amici, a dipingere, la mia passione. Per la vita quotidiana, in qualche modo mi sono ormai organizzata:

effettuo la prima inalazione molto presto e, se devo sbrigare qualcosa fuori casa (file dal medico, alle poste, in banca, esami del sangue, farmacia, spesa ecc.) cerco di uscire di mattina presto così da tornare in tempo per la seconda inalazione senza tempi morti fra l'una e l'altra. Ci si può, quindi, organizzare secondo le proprie esigenze di vita cercando di contare su noi stessi per il molto che c'è da fare, ma senza mai dimenticarci che anche il nostro prossimo, che dobbiamo sempre ringraziare per la sensibilità dimostrata rispetto alle nostre difficoltà, è ben lieto di aiutarci a risolvere dei problemi che spesso per noi sono insormontabili. Personalmente mi hanno sostenuto la fede, il mio compagno che è sempre al mio fianco durante i controlli, la mia Diletta figlia (si chiama così) e il mio meraviglioso nipotino nel quale rivedo una vita piena di nuove speranze.

Gabriella DiVita, 2007



**“Sto molto meglio,
guido, riesco
a mantenermi attiva,
a vedere gli amici,
a dipingere,
la mia passione...”**

Terapia di combinazione con prostanoide-endovenoso

Ho 34 anni e sono di Comiso (RG). Soffro d'IP dall'età di 9 anni. Ero una bambina normale, ma una mattina a scuola svenni. Dopo mesi di visite in diversi ospedali, mi portarono al Gaslini di Genova. Nel 1985 passai due mesi ricoverata nel reparto TIPO. Venni sottoposta anche al cateterismo cardiaco. Diagnosi: IP. Mi curarono con Nifedidor, ma ogni volta che facevo sforzi svenivo. Ho dovuto rinunciare alla ginnastica a scuola, alle gite scolastiche, poi alle gite con amici e ai campi giovani. Praticamente l'IP ha rubato parte della mia giovinezza. Poi ho conosciuto il mio futuro marito Giuseppe. Con lui accanto ho cominciato a fare una vita più "normale", mi sentivo più sicura e protetta. Non so come abbia fatto ad accettarmi, ma so che mi ama tantissimo e sta sempre attento che non mi succeda niente. Ci siamo sposati nel 2004 e dopo due anni abbiamo deciso di avere un bambino. Mi sono rivolta a una cardiologa che mi ha detto che potevo avere il bambino tranquillamente. Sono rimasta incinta nel 2008. Su consiglio della mia ginecologa Dott.ssa Puccia, medico meraviglioso, venni seguita dal primario di cardiologia Prof. Lettica; quando si accorse che la pressione polmonare si alzava sempre più, mi disse che dovevo partorire al settimo mese, altrimenti avrei dovuto abortire. Vi lascio immaginare la nostra disperazione! Il cardiologo parlò con il Prof. Galiè che volle vedermi subito. Che agitazione, paura, speranza, ma partimmo subito. Il Prof. Galiè mi prescrisse il Flolan per via infusionale, uno dei pochi farmaci che si possono prendere in gravidanza. Anche il Dott. Calderoni, ginecologo, altro medico eccezionale del S. Orsola-Malpighi mi seguì costantemente. Con loro ho trovato altri due papà, eccezionali. Mi sentivo peggio, così decisero di anticipare alla 28a settimana. Mi portarono in sala operatoria e il Prof. Galiè mi salutò con un "a fra poco". Con me venne la Dott.ssa Manes, che non mi ha mai abbandonato. L'11 marzo 2009 è nato mio figlio Giovanni, gr. 1300, già bello! Andavano a prendere notizie al TIN (Terapia Intensiva Neonatale) mio marito e Marzia dell'AIPI. A maggio Giovanni se ne andò in aereo coi nonni a casa, ma io rimasi ricoverata. Questa malattia a volte necessita di un trapianto: se toccherà a me un giorno, l'affronterò serenamente. Una dottoressa ha compromesso la vita mia e di mio figlio perché non conosceva la malattia. A tutti suggerisco che al minimo sintomo di stanchezza immotivata, svenimenti, annebbiamento della vista sotto sforzo, non si accontentino di cure che non danno risultati. Non smettete di informarvi, l'informazione è prevenzione. Ringrazio Dio e la Madonna per aver guidato le menti e le mani di coloro che mi hanno salvato, li ricordo ogni volta che guardo mio figlio, grazie!

Antonella Elia, 2009



“A tutti suggerisco che al minimo sintomo di stanchezza immotivata, svenimenti, non si accontentino di cure che non danno risultati”

Terapia di combinazione con prostanoide-sottocutaneo

Avevo 14 anni e facevo la terza media quando il mio medico curante disse che c'era qualcosa al cuore. Consigliò ai miei genitori di portarmi in ospedale. Per un motivo o per l'altro, i miei genitori non mi portarono. A 22 anni tornai dal mio medico di famiglia e lo pregai di farmi fare un ECG, poiché io avevo sempre le unghie delle mani e dei piedi viola. Ricordavo perfettamente che la mia nonna materna soffriva anche lei dello stesso problema, in più aveva anche le labbra viola. La diagnosi è stata "Dotto di Botallo aperto con probabili conseguenze ai polmoni". Non ho più fatto nulla fino a 28 anni. Nel frattempo mi sono sposata e la malattia ha continuato il suo corso. Dopo un aborto spontaneo, restai incinta di nuovo e decisi di andare a fare una visita dal cardiologo. Il Dott. Ciampalini dell'ospedale di Brescia dopo una settimana di ricovero con cateterismo mi confermò la diagnosi di "Dotto di Botallo aperto e Ipertensione Polmonare severa", consigliando

il trapianto cuore-polmoni. Mi prescrisse l'ossigenoterapia che non ho potuto fare a causa di frequenti forti mal di testa e nessun'altra cura farmacologica. Fino al 2003 sono andata regolarmente dal Dott. Ciampalini per i miei controlli. Prima di allora ero stata per un controllo a Bergamo, dove un cardiocirurgo mi aveva sconsigliato il trapianto. Nel 2005 mi venne la polmonite. Fui ricoverata in Cardiologia dell'Ospedale di Malerbio (BS). Da qui mi mandarono all'Ospedale civile di Brescia per un cateterismo, che non mi fecero, pur iniziando una prima terapia specifica. Dopo alcuni mesi la Dott.ssa Danese mi mandò a Bologna. Era il 2006. Dopo cinque giorni di ricovero in cardiologia dal Prof. Galiè venni sottoposta a vari esami,

mi venne confermata l'IP con Botallo aperto. Ora sono in cura con Remodulin, Revatio, Volibris. Dopo tutto questo peregrinare, mi sento meglio fisicamente e moralmente. Sono finalmente arrivata in un ospedale dove le persone sono molto gentili, ma soprattutto è un centro di eccellenza famosissimo. Vi consiglio di informarvi sempre molto, su tutto quello che vi sembra strano, non fermatevi alla prima risposta, insistete per avere più diagnosi. Il massimo sarebbe arrivare subito a Bologna! Ringrazio infinitamente il Prof. Galiè e tutti quelli che lavorano con lui, mi ha dato fiducia appena incontrato: solo guardandolo, ascoltando il suo tono di voce, ci si sente meglio. Il suo modo di fare è tranquillizzante e rasserenante. Ho incontrato tanti medici, ma tutti avevano la puzza sotto il naso. Ho capito subito che il Prof. Galiè era fatto di una pasta diversa. E non mi sono sbagliata!

Elisabetta Cordi, 2010



“Vi consiglio di informarvi sempre molto, su tutto quello che vi sembra strano, non fermatevi alla prima risposta, insistete per avere più diagnosi”

Terapia con ossigeno

Sono nata in provincia di Modena nel 1959. Appena nata evidenziarono un battito cardiaco un po' anomalo e così l'anno dopo fui ricoverata nella clinica pediatrica degli Ospedali di Modena. Il referto: riduzione della componente essudativa del processo scissuro-parascissurale a ds. Durante la permanenza diventai cianotica per via di un biscotto che mi andò di traverso. I medici m'indirizzarono all'allora dispensario di Ferrara dove venni tenuta sotto controllo fino al 1964 quando i miei genitori si trasferirono a Torino. Lì, su suggerimento della pediatra fui subito portata dal Prof. Angelo Actis Dato, cardiologo di fama internazionale che mi ha seguita e sempre ben consigliata fino al 2005 quando mi suggerì il ricovero, sicuro che la sospetta Ipertensione Polmonare iniziasse a peggiorare. A 11 anni, venni ricoverata all'ospedale di Chivasso per il mio primo cateterismo cardiaco: mi comportai benissimo rispetto ai bambini ricoverati che lo rimandarono più volte. A quel tempo bisognava stare immobili e con una dieta assolutamente senza sale per una settimana. Il ricovero era giustificato dalla possibilità di un eventuale intervento. Ma il Prof. Actis disse che le radiografie avevano evidenziato un inizio di scoliosi. Allora abbandonammo la cardiologia per entrare in ortopedia... Per otto anni ho curato una scoliosi che sarebbe forse stata il motivo dell'aggravamento del 2005 quando fui ricoverata e poi dimessa in ossigenoterapia continuativa. Dopo qualche mese, la pressione polmonare era arrivata a 119 mmhg, così telefonai al S. Orsola-Malpighi di Bologna per prenotare una visita dal Prof. Galiè e fui ricoverata per accertamenti. Nell'ottobre del 2005 conobbi l'ARVOR un'associazione di volontariato che si occupa proprio dei pazienti in ossigenoterapia continuativa (OLT) e da allora collaboro attivamente con loro proprio per offrire esperienza e competenza per il miglioramento dello stile di vita dei pazienti. Molti sono gli obiettivi, ma il più importante è quello di ottenere la possibilità di potere "rabboccare" lo stroller nel pronto soccorso degli ospedali. Sarebbe un grande traguardo per la mobilità dei pazienti in OLT. Il mio rapporto con lo stroller e l'ossigenoterapia è sempre stato positivo: c'è da dire che sono abituata ad avere un prolungamento di me visto il mio problema con la scoliosi e relativo corsetto. Ricordo che quando fui informata dell'obbligo dell'ossigenoterapia, semplicemente pensai "Beh... sono stata libera per 25 anni... adesso è come rimettere un corsetto per la scoliosi". Ho molta voglia di vivere e quando mi si dice che sono il ritratto della salute il mio ottimismo sale (spero invece che il livello di IP scenda...).



Fabiana Vacchi, 2009

“Ho molta voglia di vivere e quando mi si dice che sono il ritratto della salute il mio ottimismo sale, spero invece che il livello di IP scenda...”

Endoarterectomia polmonare

Ho 32 anni, sono di Milano, ma da quando sono sposata vivo a Verona. I primi sintomi sono iniziati a maggio 2007. Una semplice passeggiata era diventata un calvario e le scale erano un'impresa impossibile. Sul lavoro non riuscivo più ad alzare un peso (faccio la pasticceria, un "panetto" di burro pesa 5 kg, la farina è in sacchi da 25 kg). Non riuscivo a dormire perché avevo il cuore che batteva all'impazzata e mi mancava il respiro. Il medico di base mi disse che ero depressa poiché tre mesi prima avevo perso la mamma, questo era vero... Poi notai che mi si stava gonfiando una gamba e che ero aumentata 3 kg, così mi ricoverarono. Dopo una TAC mi dissero che avevo avuto un'embolia polmonare. Iniziai ad assumere il Coumadin, ma i medici, convinti che avessi un problema del sangue, mi dissero di sospenderlo. Subito aumentai di peso: 10 kg in 12 giorni! Facevo una fatica enorme a respirare, camminare. Mi ricoverarono in terapia intensiva. Dopo un mese, mille test, visite e accertamenti, mi dissero che conoscevano un professore a Bologna che mi poteva



aiutare. Venni ricoverata al S. Orsola-Malpighi nel 2008 dove il Prof. Galiè mi diagnosticò l'IP. Mi crollò il mondo addosso, ma rimasi molto impressionata dalla cordialità e professionalità dei medici. Iniziai una terapia con bosentan e poco dopo mi venne aggiunto il sildenafil. Mi sentivo sempre meglio. Qualche mese dopo, mi comunicarono che il mio problema si poteva risolvere con l'endoarterectomia polmonare. L'intervento mi spaventava moltissimo, ma parlando con mio marito decisi di affrontarlo. Il chirurgo però decise di rimandarlo, uscii dall'ambulatorio delusa. Continuai con

i controlli e avevo sempre dei miglioramenti, ma secondo il Prof. Galiè l'intervento era la soluzione. Mi fecero una TAC a 64 strati, che doveva servire a capire meglio il quadro. Il chirurgo Dott. Mikus e l'anestesista Dott. Pastore mi parlarono dei rischi dell'intervento, ma io accettai e il 20 novembre venni operata. I giorni seguenti sono stati molto duri, ma grazie a Dio dopo 26 giorni sono stata dimessa! Ho sempre avuto accanto mio marito, le nostre famiglie e tutti gli amici che mi hanno dato forza. La foto è stata scattata durante la mia prima uscita dopo l'endoarterectomia; riflette in pieno come mi sentivo, fragile e indifesa proprio come quel papavero... adesso è passato più di un anno e mi sento forte e sicura come una quercia! Vedo sempre il bicchiere mezzo pieno. Ringrazio il Prof. Galiè che ha sempre creduto nell'intervento, il Dott. Palazzini e tutto lo staff della Cardiocirurgia che mi hanno seguito, il Dott. Mikus e il Dott. Pastore che mi hanno regalato una seconda vita. Seguite i consigli che vengono dati dai medici, lo fanno sempre per il nostro bene.

Elena Calloni, 2010

***“Adesso è passato
più di un anno
dall'intervento
e mi sento
forte e sicura
come una quercia!
Vedo sempre
il bicchiere
mezzo pieno”***

Trapianto di polmoni

Abito a Bellagio un paesino bellissimo in provincia di Como. A 19 anni ero all'estero, lavoravo e studiavo; dopo un giorno di febbre e una tosse stizzosa, non ho più respirato correttamente. Una volta a casa è cominciato un vero pellegrinaggio per ospedali; dopo una prima cura contro la tubercolosi hanno scoperto un grosso difetto interatriale (un buco nel cuore). All'ospedale di Varese, decisero di farmi un cateterismo cardiaco e si scoprì una forte pressione nei polmoni. Dopo gli esami mi dimisero con la diagnosi di Sindrome di Eisenmenger e mi dissero che se non trovavano una cura avrei avuto al massimo due anni di vita... Fui poi ricoverata al Monzino di Milano dove mi rigirarono come un calzino, mi misero in terapia con anticoagulanti, digitale e ossigeno. Lì ebbi la fortuna di incontrare un medico stupendo: il Dott. Sganzerla, ora primario alla Gavazzeni di Bergamo. Facevo fatica a parlare, mangiare, anche a pettinarmi, mi consumavo. Così fui mandata a Pavia per una valutazione per il trapianto cuore-polmoni e poi al Centro di Montescano, a quei tempi uno dei migliori, con la mitica Dott.ssa Callegari. Era il 1994 e fui messa in lista per un trapianto di polmone e sutura del difetto; decisero di trapiantarmi un solo polmone, non perché non avessi bisogno di due, ma le donazioni non sono molte e in fondo con un solo polmone si vive lo stesso! Pavia allora era l'unica in Italia dove effettuavano trapianti polmonari. Non avevo nulla da perdere ed era la mia unica speranza; a fine marzo '95 è arrivata la chiamata, avevo 25 anni! Non mi sono resa conto subito, ci ho messo un paio di settimane a capire che respiravo. La riabilitazione è stata bellissima, le mie povere gambette cominciavano a rifarsi i muscoli, riuscivo a fare le scale, a ridere senza soffocarmi! A casa ho voluto rifare tutto quello che facevo prima di ammalarmi: sono salita sulle montagne attorno al mio lago, sono andata a ballare, ho cominciato a viaggiare; per riabilitare oltre al fisico anche il cervello (un po' scombussolato) ho ricominciato a studiare. Nel '98 ho conosciuto Marina, dolcissima ragazza, è stato per merito suo se mi sono iscritta all'AIPI. Nel 2005 ho partecipato all'interessante corso sull'IP al S. Orsola-Malpighi dove ho visto lo staff medico aiutare veramente le persone. Sempre nel 2005 ho partecipato alla Stramilano, camminata non competitiva di 15 km per le vie di Milano (a 10 anni dal trapianto) e per festeggiare i 15 l'ho rifatta! Devo dire che nonostante il tempo passato me la cavo discretamente: per i 40 anni ho dato una grande festa con tutti gli amici vecchi e nuovi, non avrei mai pensato di arrivarci! Auguro a tutti di raggiungere il mio traguardo; guardate sempre oltre, dopo un periodo di pioggia c'è sempre il sole!

Maria Cristina Gandola, 2011



“Auguro a tutti di raggiungere il mio traguardo; guardate sempre oltre, dopo un periodo di pioggia c'è sempre il sole!”

Trapianto di cuore-polmoni

Sono nata a Cuba con un soffio al cuore che ha danneggiato i polmoni; ora vivo ad Imola (Bo). All'età di 5 anni decisero di sottopormi a una biopsia e cateterismo cardiaco: l'unica soluzione è il trapianto, mi dissero, ma a Cuba è impossibile. Fin da piccola ricordo che la mamma, al ritorno da scuola, mi doveva prendere in braccio perché non riuscivo a camminare. Giocavo con gli altri bambini, ma ero sempre stanca. Dissero a mia mamma che all'età di 7 anni sarei morta. Mi tolsero quindi dalla scuola per non peggiorare la situazione e aumentare l'affaticamento. Non mi prescrissero mai nulla, nessuna medicina, mai, nessuno. Visto che avevo superato i 7 anni, dissero a mia mamma che sarei morta durante l'età dello sviluppo. In tutti quegli anni mi ero convinta che dovevo morire. Me lo sentivo dire e ripetere sempre. Venni in Italia; ricordo che non ero in grado di far nulla, nessun lavoro domestico, di scale non si parlava nemmeno, sempre l'affanno, sempre la stanchezza, più morta che viva. Mio marito mi prenotò una visita da un cardiologo a Imola. Questo cardiologo mi mandò immediatamente dal Prof. Galiè al S. Orsola-Malpighi di Bologna.



Qui venni ricoverata per gli esami del caso. Al momento della dimissione stavo un po' meglio e per questo fu deciso di aspettare a intervenire. Poi la situazione peggiorò, con svenimenti frequenti ed emottisi (sangue dalla bocca). Dopo un nuovo ricovero mi misero in terapia con l'ossigeno e si decise di procedere con lo screening per il trapianto. Ero convinta che non sarei mai stata in grado di affrontare e superare un trapianto. Ansia,

paure, preoccupazioni non mi abbandonavano mai neppure di notte. Nell'aprile del 2008 sono stata sottoposta al trapianto di cuore-polmoni dal Prof. Arpesella e dal Dott. Rocca del S. Orsola-Malpighi. Da allora sto meglio, non mi pare vero... Ora riesco a fare tutto, le scale, le pulizie di casa, la spesa. È un sogno! Vado anche a ballare! Mi dispiaceva dover guardare gli altri ballare la "mia salsa cubana" proprio io che sono nata con la musica nel sangue! Il trapianto prima e il ballo dopo mi hanno ridato la vita! Il mio ringraziamento va al Prof. Galiè, al Prof. Arpesella, al Dott. Rocca, a tutti i medici e infermieri che mi hanno curato e mi seguono ancora ogni volta che vengo a Bologna. Ringrazio anche Giuseppe che mi seguiva nel test dei 6 minuti che facevo prima del trapianto. A Bologna hanno fatto il miracolo e mi si è aperto un mondo nuovo. Ma quando cominci a stare meglio, capisci che vale la pena lottare, lottare sempre, non arrendersi mai. Alla fine ho vinto io! Continuate tutti e non fermatevi al primo ostacolo!

Cruz Reyes Oleydis Odelta, 2010

“Da allora sto meglio, non mi pare vero... Ora riesco a fare tutto, le scale, le pulizie di casa, la spesa. È un sogno! Vado anche a ballare!”

***Grazie di cuore per aver voluto
condividere le loro esperienze a:
Ylenia Frigo, Maria Savaris,
Fabrizio Ferrari, Adriana Peratici,
Erica Dotti, Mauro Zaccuri,
Fabio Caione, Luigi Fedele,
Daniela Valenti, Gabriella Di Vita,
Elisabetta Cordì, Fabiana Vacchi,
Elena Calloni, Maria Cristina
Gandola, Cruz Reyes Oleydis Odelta***

I 6. Conclusioni e consigli pratici

In questa pubblicazione abbiamo cercato di dare un quadro il più possibile completo dei temi che possono essere di interesse per i pazienti affetti da IAP: i sintomi e i segni clinici della malattia, gli strumenti diagnostici, la definizione della corretta via terapeutica, i farmaci attualmente disponibili, le possibili soluzioni chirurgiche e la partecipazione dei pazienti alla ricerca scientifica attraverso gli studi clinici. Abbiamo fatto anche un breve accenno al ruolo delle associazioni dei pazienti e alla legislazione a tutela dei malati.

Le testimonianze dei pazienti rendono la parte medica più concreta e aiutano a fare capire cosa rappresenti veramente la malattia nella vita di tutti i giorni. Hanno infatti evidenziato i principali problemi con cui si devono confrontare le persone affette da una malattia rara e poco conosciuta come l'IAP: ritardi e difficoltà nell'arrivare alla diagnosi, difficoltà nel trovare informazioni adeguate, gli spostamenti necessari per recarsi nei pochi centri medici specializzati, i problemi di accesso ai farmaci, le pratiche necessarie per avere il riconoscimento dei propri diritti. Senza parlare degli aspetti emotivi legati all'isolamento, alla paura, alle incertezze, alle limitazioni fisiche, ai disagi derivanti da alcune terapie.

Infine le difficoltà dovute al fatto che, come molte altre malattie croniche, l'IAP richiede controlli continui e prevede la gestione - non sempre facile - della terapia in autonomia. Per le sue caratteristiche particolari l'IAP coinvolge non solo il paziente ma anche le famiglie e rende necessaria una riorganizzazione della vita "intorno" alla malattia.

Non ci sono "ricette" facili o regole generali perché la malattia viene vissuta in modo diverso da persona a persona e questo non solo a livello emotivo ma anche fisico: dipende molto dall'età, dal sesso, dalla presenza o meno di forme associate, dalle condizioni generali di salute, dal carattere e risorse

psicologiche del paziente e dal contesto in cui vive. Non è facile conciliare la consapevolezza della malattia e tutto ciò che essa comporta in termini di disagi, con le esigenze di una vita il più possibile normale. Ognuno elabora delle “strategie” personali di risposta alla malattia, come abbiamo visto nelle testimonianze dei pazienti. Senza volere generalizzare, traendo spunto da queste storie, vorremmo proporre alcuni semplici suggerimenti:

- pianificare il proprio percorso terapeutico
- migliorare l'organizzazione domestica
- sfruttare le risorse tecnologiche
- informarsi sui propri diritti ed eventuali agevolazioni
- coltivare i propri interessi
- riconoscere le proprie limitazioni
- imparare a chiedere aiuto quando occorre
- mantenere uno stile di vita sano

Una malattia complessa come l'IAP richiede una certa organizzazione, non si può pensare di improvvisare. I farmaci vanno ordinati con anticipo perché i tempi di consegna possono essere lunghi. Non si può partire per un viaggio senza calcolare bene le dosi e la quantità di farmaci da portare con sé. Le analisi e gli esami vanno programmati, prenotati, le carte mediche conservate insieme; avere un'agenda e fare un po' di pianificazione è sicuramente consigliabile.

**Pianificare
il proprio percorso
terapeutico**

Anche in casa una buona organizzazione può supplire a qualche limitazione fisica. Fare scorte di cibi che si conservano evita di fare la spesa troppo spesso. Programmare il menù della settimana limita gli sprechi e le corse dell'ultima ora nei negozi. Si possono cercare di stabilire dei turni con i vicini o amici per andare a portare e prendere i bambini a scuola e così via. La collaborazione della famiglia nelle faccende domestiche può essere di grande aiuto.

**Migliorare
l'organizzazione
domestica**

**Sfruttare
le risorse
tecnologiche**

La tecnologia del giorno d'oggi rende la vita più facile per tutti, malati e non. Stando comodamente seduti in casa è ora possibile, tramite internet, leggere il giornale, scrivere e spedire e-mail, fare acquisti di ogni genere (cibo, vestiti, libri, dvd, cd musicali ecc.), prenotare mostre, concerti e viaggi, fare pagamenti di bollette, bonifici bancari, ricariche telefoniche e ricariche di carte di credito. Non tutti hanno il computer, ma anche tramite telefono si può ordinare la spesa da consegnare a casa, farsi portare dei pasti già pronti, spedire e consegnare buste o pacchi e tanti altri servizi di comune utilità. Con internet e telefono è possibile anche lavorare da casa. A tutti coloro che non sanno usare il computer consigliamo un corso di base per imparare a navigare su internet e usare le e-mail.

**Informarsi
sui propri diritti
ed eventuali
agevolazioni**

La legge prevede alcune agevolazioni tra cui l'esenzione dal ticket, permessi dal lavoro, il riconoscimento dell'invalidità civile (parziale o totale), l'indennità di accompagnamento, l'assegno di cura, l'assistenza domiciliare ecc. Il medico di base e l'ASL di residenza potranno darvi tutte le informazioni del caso.

**Coltivare
i propri interessi**

Abbiamo visto che molti dei nostri pazienti riescono a trovare il tempo per coltivare interessi vecchi o nuovi: Mauro suona in una band, Daniela scrive racconti per bambini, Maria Cristina ama viaggiare, Ylenia va in bici con i suoi bambini ed Erica in moto con il marito. Mantenersi attivi è positivo da tutti i punti di vista.

**Riconoscere le
proprie
limitazioni**

Ogni malattia comporta delle limitazioni ed è importante imparare a conoscerle e a interpretare i "segnali" che il corpo ci manda. L'affanno, la stanchezza, il sonno, i dolori, non sono mai da sottovalutare o ignorare perché il corpo ha una sua "saggezza" e ci sta dicendo che è ora di sospendere quello che stiamo facendo e di andare a riposare. Spesso basta evitare situazioni faticose come fare le scale di fretta, portare pesi, chinarsi per raccogliere oggetti da terra. È anche utile imparare

a conoscere il proprio “bio-ritmo”. Infatti c’è chi ad esempio “funziona” meglio in certe ore del giorno e meno bene in altre. Approfittate delle ore in cui vi sentite meglio per fare le cose più faticose. E se proprio un giorno non va, bisognerebbe cercare di fare il minimo indispensabile, quasi tutto si può rimandare o delegare a qualcun altro.

Nei momenti più difficili a volte non bastano l’affetto e il sostegno della famiglia e degli amici. Non esitate a ricorrere all’assistenza psicologica o psichiatrica che potrà aiutarvi ad affrontarli e superarli per ritrovare il vostro equilibrio e una maggiore serenità.

***Imparare
a chiedere aiuto***

È importante mantenere uno stile di vita “sano”. Non servono indicazioni precise, ma basta usare il buon senso: avere cura del proprio corpo, evitare ambienti freddi e umidi (il freddo è vasocostrittore) o il caldo eccessivo; dormire bene, niente fumo, un’alimentazione equilibrata e leggera, senza eccesso di grassi e di sale, un consumo moderato di alcol. È da evitare la vita troppo sedentaria quindi è consigliabile un po’ di esercizio non aerobico per mantenere il fisico tonico come camminare, fare ginnastica dolce, yoga e altre discipline che non comportino sforzo per il cuore.

***Mantenere
uno stile di vita sano***

Molto si potrebbe ancora dire su questo argomento, abbiamo solo voluto proporre alcuni spunti di riflessione che ci auguriamo possano esservi utili. Per concludere, ricordiamo che solo venti anni fa non esistevano terapie specifiche, i centri medici specializzati erano pochissimi e i trapianti di polmoni solo agli inizi. Gli enormi progressi in tutti questi campi hanno notevolmente migliorato la qualità di vita e le prospettive dei pazienti. Sono inoltre in corso ricerche molto promettenti che potranno dare un contributo importante per quanto riguarda nuove strategie terapeutiche: è ora possibile guardare al futuro con maggiore fiducia e speranza.

Le forme di IAP (Gruppo I, OMS)

- Idiopatica
- Familiare
- IAP legata ad assunzione di farmaci anoressizzanti
- Associata a malattia del tessuto connettivo
- Associata a cardiopatia congenita
- Associata a ipertensione portale
- Associata a HIV
- Associata a schistosomiasi e anemie emolitiche croniche
- IAP persistente del neonato
- Malattia venoocclusiva polmonare

Riepilogo dei principali strumenti diagnostici

Identificazione della presenza di IP:

- Elettrocardiogramma
- Radiografia del torace
- Ecocardiogramma

Identificazione della classe diagnostica di IP:

- Prove di funzionalità respiratoria ed emogasanalisi
- Scintigrafia polmonare perfusionale
- Angiografia polmonare
- TC toracica con mezzo di contrasto

Identificazione del tipo di IAP:

- Ecocardiogramma con contrasto ed eventualmente ecocardiogramma transesofageo
- Eco-doppler addominale
- Esami ematochimici e immunologici

Caratterizzazione finale del paziente con IAP:

- Cateterismo cardiaco e test acuto di vasoreattività
- Test dei 6 minuti di cammino
- Definizione della classe funzionale

Riepilogo delle principali vie terapeutiche

Terapia di base

- Diuretici
- Anticoagulanti
- Digitale
- Calcioantagonisti nei pazienti *responder* al test acuto di vasoreattività polmonare
- Ossigenoterapia

Terapia specifica per la vasculopatia polmonare

- Prostanoidi (epoprostenolo/Flolan, treprostinil/Remodulin, iloprost/Ventavis, beraprost)
- Antagonisti recettoriali dell'endotelina-I ERA (bosentan /Tracleer; ambrisentan/Volibris)
- Inibitori della fosfodiesterasi quinta - PDE-5 (sildenafil/Revatio, tadalafil/Adcirca)
- Terapie di combinazione (l'uso concomitante di due o più farmaci delle tre categorie: prostanoidi, ERA e inibitori PDE-5)

Riepilogo delle principali soluzioni chirurgiche

- Settostomia atriale
- Trapianto di polmoni
- Trapianto di cuore-polmoni

Solo per Gruppo 4 OMS (cuore polmonare cronico tromboembolico, CPCTE):

- Endoarterectomia polmonare

Algoritmo diagnostico: sequenza delle indagini diagnostiche da eseguire per la corretta identificazione della classe di IP e del tipo di IAP.

Algoritmo terapeutico: schematizzazione delle opzioni terapeutiche a seconda del livello di compromissione del paziente (classe funzionale NYHA).

Antagonisti recettoriali dell'endotelina: farmaci che limitano l'azione dell'endotelina-I bloccandone i recettori cellulari.

Arteriopatia ipertensiva polmonare: insieme delle alterazioni proliferative ed ostruttive che si realizzano a livello delle strutture vascolari polmonari e che caratterizza tutte le forme di IAP.

Capacità funzionale: livello di esercizio che viene misurato attraverso test specifici (test dei 6 minuti di marcia e test da sforzo cardiopolmonare).

Cellule endoteliali: cellule che rivestono la superficie interna dei vasi sanguigni.

Classe diagnostica: tipo di IP di cui è affetto un paziente (si riferisce alla classificazione diagnostica dell'OMS nella quale sono distinte 5 classi di IP).

Classe funzionale NYHA: livello di compromissione del paziente basato sulla valutazione dei sintomi (da I a IV, a seconda della severità).

Clearance: velocità di eliminazione di una sostanza dalla circolazione.

Disfunzione endoteliale: alterata funzione delle cellule endoteliali che, a livello del circolo polmonare, favorisce i fenomeni di vasocostrizione e la proliferazione delle cellule della parete dei vasi polmonari.

EMA: Agenzia Europea per la Valutazione del Farmaco, autorità regolatoria europea per l'approvazione di nuovi farmaci.

Emivita (o tempo di dimezzamento): rappresenta il tempo necessario affinché la concentrazione del farmaco nel sangue si dimezzi; esprime la durata di azione di un farmaco.

Emodinamica: insieme dei fattori fisici che regolano il flusso sanguigno nel sistema circolatorio.

Endotelina-I: sostanza prodotta dalle cellule endoteliali con effetto di vasocostrizione e di stimolazione della proliferazione cellulare.

ERS: Società Europea di Medicina Respiratoria, raggruppa le società nazionali di pneumologia a livello europeo.

ESC: Società Europea di Cardiologia, raggruppa le società nazionali di cardiologia a livello europeo.

FDA: Food and Drug Administration, autorità regolatoria americana per l'approvazione di nuovi farmaci.

Flushing: improvviso arrossamento della cute (in genere del volto) associato a sensazione di calore secondario a vasodilatazione.

Follow up: programma dei controlli periodici.

Fosfodiesterasi quinta (PDE-5): enzima preposto alla degradazione di una sostanza (detta cGMP) con effetti di vasodilatazione e di inibizione della proliferazione cellulare. L'inibizione dell'enzima fa aumentare i livelli intracellulari di cGMP.

IAP: Ipertensione Arteriosa Polmonare, si riferisce al Gruppo I della classificazione diagnostica dell'OMS e può comparire isolatamente (forma idiopatica) o essere associata ad altre patologie (forme associate).

Inibitori della fosfodiesterasi quinta: farmaci che inibiscono la fosfodiesterasi quinta e fanno quindi aumentare i livelli intracellulari di cGMP.

IP: Ipertensione Polmonare, presenza di elevati valori di pressione nel circolo polmonare.

Ipossiemia: ridotta concentrazione di ossigeno nel sangue arterioso.

ISS: Istituto Superiore di Sanità, fa capo al Ministero della Salute.

Lume vascolare: calibro di un vaso sanguigno.

Non responder: pazienti che non presentano una risposta di vasodilatazione al test acuto di vasoreattività polmonare.

OMS: Organizzazione Mondiale per la Sanità, agenzia dell'ONU.

Ossido nitrico: sostanza allo stato gassoso con proprietà di vasodilatazione polmonare.

Pervietà del forame ovale: apertura a livello del setto interatriale che si realizza in alcuni pazienti come conseguenza dell'aumento dei valori di pressione nelle camere cardiache di destra e determina il passaggio del sangue non ossigenato (venoso) nella circolazione sistemica.

Pompa di infusione: apparecchio utilizzato per l'infusione sottocutanea o endovenosa di farmaci.

Portata cardiaca: volume di sangue pompato dal cuore nell'unità di tempo espresso in litri al minuto.

Pressione polmonare: pressione misurata in arteria polmonare; si identificano valori di pressione polmonare sistolica, diastolica e media. Per la diagnosi di IP si usa la pressione polmonare media.

Prostaciclina: sostanza prodotta dalle cellule endoteliali con effetto di vasodilatazione e antiproliferativo.

Prostanoidi: farmaci analoghi della prostaciclina.

Recettori ETA e recettori ETB: recettori cellulari attraverso i quali l'endotelina-I media la sua attività.

Resistenze polmonari (RAP): parametro emodinamico che esprime la resistenza che il flusso sanguigno incontra nell'attraversare il circolo polmonare.

Responder: pazienti che presentano una risposta di vasodilatazione al test acuto di vasoreattività polmonare.

Scompenso cardiaco: condizione clinica che si realizza quando l'efficienza del muscolo cardiaco è compromessa e il cuore non è in grado di svolgere adeguatamente la sua funzione di pompa. Può essere la conseguenza di molte patologie cardiovascolari e polmonari.

Screening per trapianto: indagini diagnostiche (laboratoristiche e strumentali) atte a individuare l'idoneità e l'assenza di controindicazioni al trapianto.

Sindrome di Eisenmenger: condizione clinica caratterizzata dallo sviluppo di IAP come complicanza di alcune cardiopatie congenite non riconosciute o non corrette nei primi mesi o anni di vita. La denominazione deriva dal nome dello studioso che la descrisse nel XX secolo.

Tunnellizzazione di un catetere: tecnica usata per l'inserimento di un catetere venoso centrale a permanenza; per evitare infezioni e dare stabilità al catetere, questo viene passato sotto cute per un certo tratto prima di essere inserito in vena succlavia (destra o sinistra).

Trasfezione: inserimento di geni nel patrimonio genetico.

Transaminasi: enzimi presenti nel fegato e in altri tessuti che si liberano quando questi tessuti subiscono un danno.

UE: Unione Europea.

Valvola tricuspide: valvola cardiaca che separa l'atrio destro dal ventricolo destro.

Vasocostrizione: diminuzione del lume dei vasi sanguigni provocata da contrazione dell'apparato muscolare delle loro pareti.

Vasodilatazione: aumento del calibro dei vasi sanguigni determinato da rilassamento delle strutture muscolari delle loro pareti.

Vena giugulare interna: grosso vaso venoso profondo che decorre nel collo e che viene normalmente utilizzato come accesso venoso per i cateterismi cardiaci.

Vena succlavia: grosso vaso venoso localizzato a livello della porzione superiore del torace (dietro la clavicola) che viene normalmente utilizzato per il posizionamento di cateteri venosi a permanenza (tunnellizzati). Confluendo con la vena giugulare interna dà origine alla vena anonima che a sua volta confluisce nella vena cava superiore la quale porta il sangue venoso refluo dalla metà superiore del corpo all'atrio destro.

Appendice III. Links e riferimenti bibliografici

Associazioni di pazienti con IP in Europa

- Europa: www.phaeurope.org
- Austria: www.lungenhochdruck.at
- Belgio fr.: htapbelgique@hotmail.com
- Belgio fl: www.ph-vzw.be
- Bulgaria: www.apph-bg.org
- Francia: www.htapfrance.com
- Germania: www.phev.de
- Grecia: www.phagr.com
- Irlanda: www.mater.ie/pha-ireland/html/intro.htm
- Israele: www.phisrael.org.il
- Italia: www.aipiitalia.it - www.assoamip.net
- Norvegia: www.pha-no.com
- Paesi Bassi: www.pha-nl.nl
- Polonia: www.tetniczenadcisnienieplucne.pl
- Portogallo: www.aphp-hp.org
- Regno Unito: www.pha-uk.com
- Repubblica Ceca: www.plicni-hypertenze.cz
- Romania: www.htap.ro
- Slovacchia: www.hypertenziapluc.szm.com
- Spagna: www.hipertensionpulmonar.es
- Svezia: www.pah-sverige.se
- Svizzera ted.: www.lungenhochdruck.ch
- Svizzera fr.: www.saph.ch/SuisseRomande
- Turchia: www.pha-turkey.com
- Ungheria: www.tudoer.hu

Associazioni di pazienti con IP nel mondo

- Arabia Saudita: www.saph.med.sa/
- America Latina: <http://sociedadlatinahp.org/>
- Argentina: mdiez@ffavaloro.org
- Australia: www.phaaustralia.com.au/
- Brasile: www.respirareviver.org.br/
- Canada: www.phacanada.ca
- Cina: www.phachina.com
- Colombia: www.hipertension-pulmonar.org/
- Corea: <http://cafe.naver.com/phakorea>
- Giappone: www.pha-japan.ne.jp - <http://aphj.org/>
- Messico: <http://www.hapmexico.org/>

- Nuova Zelanda: <http://nzpah.com/>
- Perù: marielatc@terra.com.pe
- Singapore: <http://nzpah.com/>
- Sud Africa: indi@telkomsa.net
- USA: www.phassociation.org
- Venezuela: www.fundavhip.org

- Associazione Malattie Rare Orphanet Italia: www.orphanet-italia.it
- Federazione Italiana Malattie Rare (UNIAMO): www.uniamo.org
- Associazione Europea Malattie Rare (EURORDIS): www.eurordis.org
- Associazione Americana Malattie Rare (NORD): www.rarediseases.org

**Federazioni
di associazioni
di pazienti con
malattie rare**

- Centro per la Diagnosi e la Cura dell'Iipertensione Polmonare, Dipartimento di Scienze Cardiovascolari, Università La Sapienza, Roma: www.ipertensionepolmonare.it
- Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri: www.marionegri.it
- Centro Nazionale Malattie Rare (CNMR): www.iss.it/cnmr
- Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA): www.agenziafarmaco.it
- Agenzia Europea per la Valutazione del Farmaco (EMA): www.ema.europa.eu
- Agenzia Americana per la Valutazione del Farmaco (FDA): www.fda.gov

**Informazioni su
IP e malattie rare**

- Ministero della Salute: www.ministerosalute.it
- Istituto Nazionale Previdenza Sociale (INPS): www.inps.it
- Raccolta normativa: www.handylex.org
- Portale Nazionale del Cittadino: www.italia.gov.it
- Portale del progetto Partecipasalute: www.partecipasalute.it/cms/

**Informazioni per
esenzioni ticket,
invalidità civile
e varie**

Troverete informazioni anche sul sito della vostra regione di provenienza.

L'AIPi si avvale della consulenza di un Comitato Scientifico di cui fanno parte i medici e il personale infermieristico del:

- Centro di Diagnosi e Terapia dell'Iipertensione Arteriosa Polmonare Istituto di Cardiologia, S. Orsola-Malpighi, Università di Bologna
Responsabile: Prof. Nazzareno Galiè - Tel. e fax 051.6364008
nazzareno.galie@unibo.it - www.aosp.bo.it/content/day-hospital-ipertensione-polmonare-centro-hub-regione-emilia-romagna-branzi

**Centro per l'IPAP
S. Orsola-Malpighi,
Bologna**

Appendice IV. I tuoi appuntamenti dal medico

**Pianifica
i tuoi prossimi
appuntamenti**

[illegible]

Appendice V. Vuoi parlare al tuo medico di...

1.

2.

3.

4.

5.

6.

7.

8.

9.

10.

***Prendi nota via via
dei tuoi dubbi
e dei tuoi disturbi***

Appendice VI. Schema di assunzione dei farmaci

**Scrivi la lista
delle tue medicine
e l'ora in cui
le assumi**

[illegible]

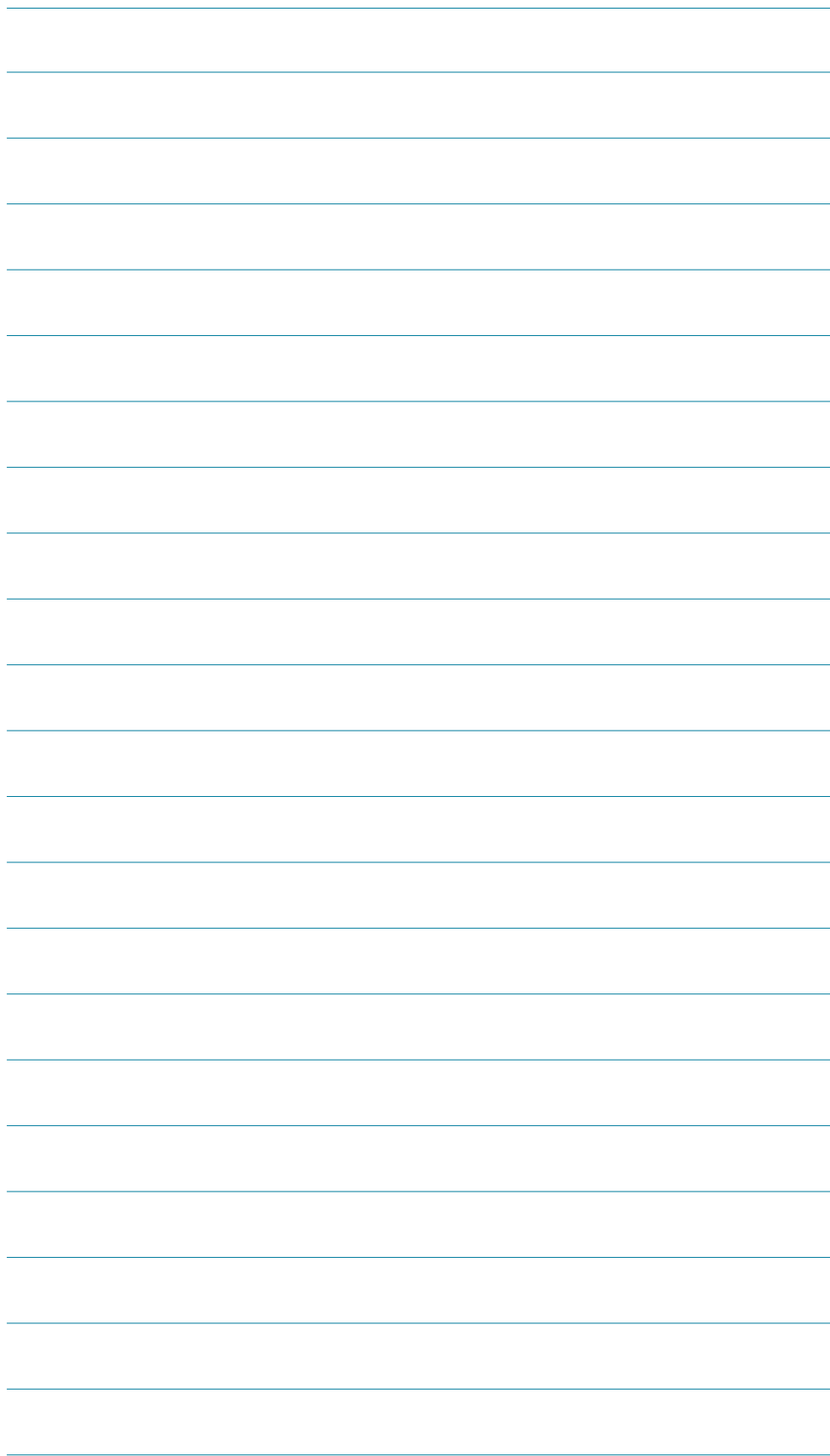
Appendice VII. I tuoi numeri utili

[illegible]

***Tieni sempre
pronti i numeri
da contattare
in caso di necessità***

Appendice VIII. Le vostre note

[illegible]



ASSOCIAZIONE IPERTENSIONE POLMONARE ITALIANA ONLUS

CONSIGLIO DIRETTIVO 2010-2013

Presidente: Pisana Ferrari (Milano)

Vice-Presidente: Leonardo Radicchi (Perugia)

Tesoriere: Marzia Predieri (Bologna)

Consiglieri:

Roberto Arletti (Modena)

Claudia Bertini (Milano)

Gabriele Galanti (Bologna)

Maria Cristina Gandola (Como)

Adriana Peratici (Piacenza)

Massimiliano Vitali (Bologna)

COMITATO SCIENTIFICO 2010-2013

Prof. Nazzareno Galiè (Bologna)

D.ssa Alessandra Manes (Bologna)

Paolo Bottoni (Bologna)

Eleonora Conti (Bologna)

Vita Dara (Bologna)

Fiammetta Iori (Bologna)

Stefania Palmieri (Bologna)

Massimiliano Vitali (Bologna)

CODICE FISCALE AIPI

91210830377

REGISTRAZIONE ANAGRAFE UNICA DELLE ONLUS

n. 37457, dec. dal 27.6.2001

PER CONTATTARCI

Pisana Ferrari - cell. +39 348 4023432 - pisana.ferrari@alice.it

Marzia Predieri - cell. +39 347 7617728 - marzia.predieri@yahoo.it

SITO WEB

www.aipiitalia.it

PER SOSTENERE L'ASSOCIAZIONE

Conto corrente postale:

n. 25948522 intestato a AIPI - Associazione Ipertensione Polmonare Italiana Onlus

Conto corrente bancario:

n. 3637 presso CARISBO, via Zucchi 2A, 40134 Bologna, intestato a

AIPI - Associazione Ipertensione Polmonare Italiana Onlus

dall'Italia e dall'estero IBAN IT98 A063 8502 4141 0000 0003 637 - BIC IBSPIT2B

Spossatezza, affanno e svenimenti sono alcuni dei sintomi di una malattia rara e poco conosciuta della circolazione polmonare nota come *Ipertensione Arteriosa Polmonare*. Nelle persone colpite, le alterazioni strutturali dei vasi sanguigni dei polmoni creano un'aumentata resistenza al flusso del sangue pompato dal cuore. Questo determina un progressivo affaticamento per il ventricolo destro che può culminare nello scompenso cardiaco. L'*Ipertensione Arteriosa Polmonare* può comparire isolatamente (forma idiopatica o primaria), oppure può essere associata ad altre patologie come ad esempio cardiopatie congenite, malattie del tessuto connettivo, HIV e ipertensione portale. Fino a pochi anni fa le risorse terapeutiche erano poche e nei casi più avanzati si ricorreva al trapianto dei polmoni o cuore-polmoni. Negli ultimi anni sono stati fatti notevoli progressi e le nuove modalità di trattamento medico consentono di migliorare la qualità di vita dei pazienti e di ridurre il ricorso alla chirurgia. Sono inoltre in corso ricerche volte alla scoperta di strategie terapeutiche innovative che potranno ulteriormente migliorare le prospettive dei pazienti.

AIPI, Associazione *Ipertensione Polmonare Italiana*, è un'organizzazione non lucrativa di utilità sociale (Onlus) costituita nel 2001 che si prefigge di migliorare il benessere dei pazienti e dei loro familiari attraverso forme di supporto personale, organizzativo ed economico.

Questa pubblicazione è nata dal desiderio di proporre agli associati un manuale di facile lettura con informazioni su sintomi, strumenti diagnostici, farmaci e soluzioni chirurgiche, nuovi orientamenti della ricerca e principali disposizioni legislative in materia di previdenze. Completano il volume i racconti di alcuni pazienti che offrono al lettore un autentico spaccato di vita vissuta e sono fonte di utili insegnamenti su come convivere con la malattia nella vita di tutti i giorni.

