

# **Linee Guida sullo Scompenso Cardiaco**

*in collaborazione con*

*Associazione Nazionale Cardiologi Extraospedalieri*

## **TASK FORCE**

**Antonello Gavazzi**, Coordinatore

**Antonio Barsotti, Alfio Bianchi, Livio Dei Cas, Edoardo Gronda,**

**Cristina Opasich, Francesco Richieri,**

**Antonio Tagliareni, Gian Paolo Trevi**



## PREMESSA

L'Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO), la Società Italiana di Cardiologia (SIC) e l'Associazione Nazionale Medici Cardiologi Extraspedalieri (ANCE) hanno deciso di affidare ad un Gruppo di Lavoro, composto da membri designati dalle singole Associazioni, l'incarico per la stesura delle Linee Guida sullo Scompensamento Cardiaco.

Il Gruppo di Lavoro ha operato con l'intento di preparare delle Linee Guida pratiche sulla diagnosi e terapia dello scompenso cardiaco negli adulti, indirizzate a tutti i medici clinici che debbano trattare lo scompenso cardiaco.

Il documento contiene una prima parte sulla diagnosi dello scompenso cardiaco, costituita dalla traduzione delle Linee Guida della Società Europea di Cardiologia già pubblicate (IA), con l'integrazione di alcuni inserti (carattere corsivo), figure (1A) e tabelle (IA, IB, IC).

La seconda parte riguardante il trattamento dello scompenso cardiaco, ha fatto riferimento ad un draft del Gruppo di Lavoro sullo scompenso cardiaco della Società Europea di Cardiologia di prossima pubblicazione (IB), alle Linee Guida per la valutazione ed il trattamento dello Scompensamento Cardiaco, pubblicate dal Committee on Evaluation and Management of Heart Failure dell'American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (II), ed al Clinical Practice Guideline - Heart Failure: Evaluation and Care of Patients With Left-Ventricular Systolic Dysfunction. U.S. Department of Health and Human Services, Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR) (III).

Le linee guida sono basate per quanto possibile sulle evidenze pubblicate in letteratura; quando ciò non era possibile si è cercato un consenso tra i componenti del Gruppo di Lavoro. L'apporto di esperti al di fuori del Gruppo di Lavoro è stato cercato ogniqualvolta i componenti hanno ritenuto che le conoscenze specifiche non erano sufficientemente rappresentate. Il documento è stato rielaborato alla luce dei commenti ricevuti da tutti i membri del Gruppo di Lavoro, dai Presidenti di ANMCO, prof. Luigi Tavazzi, SIC, prof. Antonio Brusca, ed ANCE, prof. Cesare Proto, da altri esperti esterni al Gruppo di Lavoro ma con interessi nel settore dello scompenso cardiaco o nella metodologia di preparazione delle linee guida (vedi Appendice II per i componenti). La bibliografia riporta le voci principali relative a ciascun argomento e non ha la pretesa di essere completa ed esaustiva.

(IA) The Task Force on Heart Failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis of heart failure. *Eur Heart J* 1995; 16: 741-751.

(IB) The Task Force of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. Guidelines. The treatment of heart failure. *Eur Heart J* 1997; 18: 736-753.

(II) ACC/AHA Task Force Report. Guidelines for the evaluation and management of heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1376-98.

(III) Konstam MA, Dracup K, Baker DW, et al. Heart Failure: Evaluation and Care

of Patients With Left Ventricular Systolic Dysfunction. Clinical Practice Guideline No. 11. AHCPR Publication No. 94-0612, Rockville, MD: Agency for Health Care Policy and Research, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, June 1994.

Appendice I. Il Gruppo di Lavoro per la stesura delle Linee Guida sullo Scompenso Cardiaco è composto da Antonello Gavazzi, Edoardo Gronda e Cristina Opasich per l'ANMCO, Antonio Barsotti, Livio Dei Cas e G. Paolo Trevi per la SIC e Alfio Bianchi, Francesco Richieri e Antonio Tagliareni per l'ANCE, con il coordinamento di Antonello Gavazzi.

Appendice II. Fulvio Camerini, Aldo Maggioni, Marco Metra, Claudio Rapezzi, GianFranco Sinagra.

**LINEE GUIDA PER LA DIAGNOSI DI  
SCOMPENSO CARDIACO**

- 1. INTRODUZIONE**
  
- 2. DEFINIZIONE DI SCOMPENSO CARDIACO**
  
- 3. POSSIBILI METODI PER LA DIAGNOSI DI SCOMPENSO CARDIACO  
NELLA PRATICA CLINICA**
  - I Sintomi e segni**
  - II Sintomi e severità**
  - III Indagini non invasive**
  - IV Indagini invasive**
  - V Recenti sviluppi**
  
- 4. REQUISITI PER LA DLAGNOSI DI SCOMPENSO CARDIACO NELLA  
PRATICA CLINICA**
  
- 5. BIBLIOGRAFIA**

## PARTE I

# LINEE GUIDA PER LA DIAGNOSI DI SCOMPENSO CARDIACO

## INTRODUZIONE

L'epidemiologia dello scompenso in Europa è stata scarsamente analizzata. Le modalità di manifestazione e l'eziologia appaiono eterogenee e le informazioni relative alle differenze tra diversi paesi europei sono scarse.

La prevalenza dello scompenso cardiaco nella popolazione generale è stata stimata tra lo 0,4 e il 2%<sup>1-4</sup>. Essa tende rapidamente ad aumentare con l'età<sup>1</sup> e l'incremento della proporzione di soggetti anziani nella popolazione rende ragione in parte della frequenza crescente di scompenso cardiaco<sup>5,6</sup>. A differenza di altre cardiopatie di comune rilievo, la mortalità per scompenso cardiaco, normalizzata secondo l'età, appare in aumento. La Società Europea di Cardiologia fa riferimento a paesi con una popolazione di oltre 500 milioni, il che indicherebbe che il numero di pazienti con scompenso cardiaco in Europa è compreso tra 2 e oltre 10 milioni. La prognosi dello scompenso cardiaco risulta essenzialmente sfavorevole qualora la causa sottostante non sia correggibile. In circa la metà dei pazienti in cui sia stata posta diagnosi di scompenso cardiaco, l'exitus si verifica entro 4 anni, mentre in metà di quelli affetti da scompenso cardiaco grave il decesso avviene entro 1 anno<sup>6,7</sup>.

Recenti studi hanno documentato che la diagnosi basata esclusivamente su criteri clinici è spesso inadeguata<sup>4,8</sup>, particolarmente nel sesso femminile, negli anziani e nei soggetti obesi. Al fine di analizzare l'epidemiologia e la prognosi e di ottimizzare la scelta dei trattamenti dello scompenso cardiaco l'incertezza nella diagnosi della malattia dovrebbe essere minimizzata o evitata.

**Scopo del report della Società Europea di Cardiologia è di fornire linee guida utili per la diagnosi e per la valutazione dello scompenso nella pratica clinica, negli studi epidemiologici e nelle sperimentazioni cliniche. Tali linee guida sono state realizzate essenzialmente per formulare i requisiti minimi essenziali indispensabili alla diagnosi di scompenso cardiaco per il personale medico e paramedico, tuttavia esse possono fornire utili indicazioni anche agli specialisti cardiologi per aspetti diagnostici più avanzati.**

## DEFINIZIONE DI SCOMPENSO CARDIACO

### SCOMPENSO CARDIACO ACUTO VERSUS CRONICO

Lo scompenso cardiaco cronico, spesso caratterizzato da riacutizzazioni, è la forma più comune di scompenso cardiaco. Una definizione di scompenso cardiaco è riportata

nel testo seguente. Il termine scompenso cardiaco acuto è spesso usato esclusivamente per indicare l'edema polmonare acuto (cardiogenico). Tuttavia la definizione di scompenso cardiaco acuto può essere applicata anche allo shock cardiogeno, sindrome caratterizzata da bassa pressione arteriosa, oliguria, estremità fredde, che deve essere distinta dall'edema polmonare. Per queste situazioni è consigliabile non impiegare il termine di scompenso cardiaco acuto e preferire i termini più appropriati di edema polmonare acuto e shock cardiogeno.

## **SCOMPENSO SISTOLICO E SCOMPENSO DIASTOLICO**

Dal momento che la cardiopatia ischemica rappresenta la principale causa di scompenso cardiaco nelle società industrializzate, lo scompenso cardiaco è nella maggior parte dei casi associato a disfunzione sistolica del ventricolo sinistro, anche se una disfunzione diastolica è spesso concomitante. La diagnosi di scompenso cardiaco diastolico viene spesso posta in presenza di sintomi e segni di scompenso se la frazione di eiezione a riposo è normale.

Una disfunzione diastolica predominante è relativamente rara nei pazienti giovani; è più frequente negli anziani, nei quali la presenza di ipertensione arteriosa, ipertrofia miocardica e fibrosi svolgono un ruolo fondamentale nel determinismo della disfunzione ventricolare. La maggioranza dei pazienti con scompenso cardiaco e compromissione della funzione diastolica ha anche compromissione della funzione sistolica. Mancano, tuttavia, dimostrazioni definitive che la maggior parte dei pazienti anziani in cui sia stata posta diagnosi di scompenso cardiaco con funzione sistolica normale siano in realtà affetti da scompenso cardiaco.

## **ALTRI TERMINI DESCRITTIVI NELLO SCOMPENSO CARDIACO**

Le definizioni scompenso cardiaco “destro” e “sinistro” si riferiscono a sindromi che si manifestano rispettivamente con congestione venosa sistemica oppure polmonare. Tali termini non indicano necessariamente quale ventricolo sia maggiormente compromesso. Scompenso cardiaco ad alta o bassa portata, retrogrado e anterogrado, manifesto, trattato, congestizio o intermittente sono altri termini descrittivi di uso occasionale, la cui utilità clinica deve essere ancora determinata. *In assenza di definizioni consolidate tali termini possono generare confusione piuttosto che adempiere alla funzione descrittiva originariamente attribuita.*

## **DEFINIZIONE DI SCOMPENSO CARDIACO CRONICO**

Esistono numerose definizioni di scompenso cardiaco cronico<sup>9,12</sup>, esse tuttavia, tendono ad evidenziare aspetti specifici di questa sindrome complessa: nessuna di esse può essere, pertanto, considerata pienamente soddisfacente.

**A tutt'oggi, non è possibile una definizione semplice ed obbiettiva**



cizio, generalmente dovuta a ischemia miocardica, può causare un aumento della pressione di riempimento ventricolare e una caduta della portata così da indurre sintomi di scompenso cardiaco come la dispnea.

## **EZIOLOGIA DELLO SCOMPENSO CARDIACO IN EUROPA**

Scompenso cardiaco non è un termine appropriato per una diagnosi definitiva. In tutti i casi è opportuno considerare attentamente l'eziologia dello scompenso cardiaco e la presenza di fattori precipitanti che possono avere influenze importanti sul trattamento. Un preciso inquadramento eziologico dello scompenso attraverso ulteriori indagini è condizionato dall'entità delle risorse disponibili e dalla probabilità che una diagnosi corretta possa influenzare la terapia.

Il razionale su cui è basato un programma minimo di indagini è definito nella Sezione 1 (vedi sotto). Ulteriori esami, riportati nella Sezione 2 (vedi sotto), dovrebbero essere intrapresi nel caso che si sospetti l'esistenza di una causa potenzialmente reversibile di scompenso cardiaco.

Disfunzione miocardica, aritmie, valvulopatie o malattie del pericardio possono essere la causa di scompenso cardiaco cronico. Anemia, malattie renali, tireopatie o l'impiego di farmaci cardiodepressivi possono aggravare, e più raramente causare, una condizione di scompenso cardiaco. Edema polmonare acuto e shock cardiogeno sono dovuti a uno spettro eziologico simile a quello dello scompenso cronico, anche se l'edema polmonare è raramente associato alla presenza di malattie del pericardio. Per una più esauriente elencazione delle cause di scompenso cardiaco si rimanda alla consultazione dei trattati di Cardiologia. In Europa la disfunzione miocardica secondaria alla cardiopatia ischemica, generalmente conseguente a infarto miocardico acuto, è la causa più comune di scompenso cardiaco al di sotto dei 75 anni, in tal caso sono abitualmente presenti chiare anomalie della funzione sistolica. Negli anziani, che solitamente sono sottoposti a una valutazione non accurata, il riconoscimento e la diagnosi eziologica di scompenso cardiaco sono più difficili e sono spesso ostacolate dalla presenza di malattie concomitanti. L'ipertensione arteriosa, l'ipertrofia miocardica, la perdita di miociti e la fibrosi possono costituire cause importanti di scompenso cardiaco negli anziani e più frequentemente possono manifestarsi sotto forma di disfunzione diastolica. L'eziologia dello scompenso cardiaco dipende anche da fattori etnici, socioeconomici e geografici. *Le prevalenze eziologiche inoltre variano in rapporto alla popolazione presa in esame (popolazione generale, ambulatoriale, ospedaliera ecc.)*

## **IMPORTANZA DI IDENTIFICARE FATTORI PRECIPITANTI POTENZIALMENTE REVERSIBILI**

Scompenso cardiaco cronico, edema polmonare e shock possono essere causati da tachi- e bradiaritmie o da ischemia miocardica anche in assenza di una grave e permanente disfunzione cardiaca. Ischemia miocardica, embolie polmonari, infezioni,

aritmie, insufficienza renale, stenosi dell'arteria renale, effetti collaterali di terapie farmacologiche, eccessivo apporto di liquidi, sodio o alcool sono tutti fattori in grado di precipitare un quadro di scompenso cardiaco in pazienti con preesistente disfunzione miocardica. **È importante l'identificazione di ogni fattore precipitante in modo da predisporre il trattamento ottimale dello scompenso.**

## **IMPORTANZA DELL'APPROCCIO GLOBALE NEL PAZIENTE CON SCOMPENSO CARDIACO**

Negli anziani la presenza di patologia multidistrettuale piuttosto che di un singolo organo è la regola piuttosto che l'eccezione. **Un appropriato inquadramento diagnostico del paziente non dovrebbe riguardare solamente l'apparato cardiovascolare.** Ad esempio, in pazienti con ipertrofia prostatica, l'induzione di una diuresi intensa può causare ritenzione urinaria. Malattie vascolari periferiche<sup>13</sup> o di altri organi, come reni e polmoni, possono avere importanti influenze sulla diagnosi e nella scelta del trattamento. Dal momento che i pazienti anziani risultano maggiormente suscettibili agli effetti collaterali della terapia dello scompenso, specialmente se inappropriata, ad essi dovrebbe essere consentita una possibilità di accesso alle indagini strumentali analoga a quella dei giovani.

## **ASPETTI DELLA FISIOPATOLOGIA DEI SINTOMI DELLO SCOMPENSO CARDIACO RILEVANTI PER LA DIAGNOSI**

**L'origine dei sintomi dello scompenso cardiaco non è stata del tutto definita.** L'incremento della pressione capillare polmonare è certamente responsabile in parte della comparsa di edema polmonare, tuttavia non sono state documentate relazioni dirette tra pressione capillare e funzione miocardica in studi condotti durante l'esercizio in pazienti con scompenso cardiaco cronico<sup>14</sup>. Ciò sembra indicare che l'aumento della pressione capillare polmonare non rappresenta il solo fattore responsabile dell'insorgenza di dispnea da sforzo oppure che le tecniche attualmente disponibili non forniscano misure sensibili della pressione polmonare capillare. Alterazioni nella diffusione polmonare<sup>15</sup>, decondizionamento della muscolatura periferica o respiratoria<sup>16</sup> o dell'apparato cardiovascolare<sup>17</sup> possono contribuire in misura importante alla sensazione di dispnea. L'origine dell'astenia appare ancora più oscura ed inoltre questo sintomo è difficilmente quantificabile<sup>18</sup>. L'edema periferico risulta essere scarsamente correlato alle pressioni cardiache destre: la permeabilità capillare ai fluidi e alle proteine più piccole<sup>19</sup> e la riduzione dell'attività fisica possono essere fattori addizionali rilevanti nella genesi del fenomeno.

Sebbene la compromissione della funzione cardiaca sia un aspetto centrale nello sviluppo di scompenso cardiaco, le alterazioni della perfusione sanguigna periferica, specialmente a carico dei reni e del muscolo scheletrico, costituiscono probabilmente

aspetti tipici e di particolare importanza sul piano fisiopatologico<sup>20</sup>. Analogamente, l'attivazione di differenti sistemi neuroendocrini è caratteristica dello scompenso cardiaco, specialmente durante terapia diuretica<sup>21</sup>. La disfunzione barorecettoriale costituisce un importante nesso tra la disfunzione vasomotoria e quella neuroendocrina<sup>22, 23</sup>.

## **POSSIBILI METODI PER LA DIAGNOSI DI SCOMPENSO CARDIACO NELLA PRATICA CLINICA**

### **SINTOMI E SEGNI NELLA DIAGNOSI DI SCOMPENSO**

**I sintomi e i segni fisici che caratterizzano lo scompenso derivano sia dal sovraccarico di volume intravascolare ed interstiziale sia dall'inadeguata perfusione tissutale conseguente a bassa portata, circolatoria.**

*I sintomi e segni fisici conseguenti a sovraccarico di volume intravascolare e interstiziale (congestione) sono riportati nella tabella IA.*

**Tabella IA.** Sintomi e segni di congestione.

- |   |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"><li>- dispnea da sforzo</li><li>- ortopnea</li><li>- dispnea parossistica notturna</li><li>- rumori da stasi polmonare</li><li>- nicturia</li><li>- oliguria</li><li>- disturbi addominali (dolore, nausea, tensione)</li><li>- edemi declivi</li><li>- turgore giugulare</li><li>- fegato da stasi</li><li>- versamento pleurico trasudatizio</li><li>- ascite</li></ul> |
|---|

*I sintomi e segni fisici conseguenti a non adeguata perfusione tissutale (bassa portata circolatoria) sono riportati nella tabella IB.*

**Tabella IB.** Sintomi e segni di bassa portata.

- |  |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"><li>- stanchezza e facile affaticabilità</li><li>- confusione mentale (prevalentemente negli anziani)</li><li>- dimagrimento (fino alla cachessia cardiogena)</li><li>- pallore e segni di ipoperfusione cutanea</li></ul> |
|--|

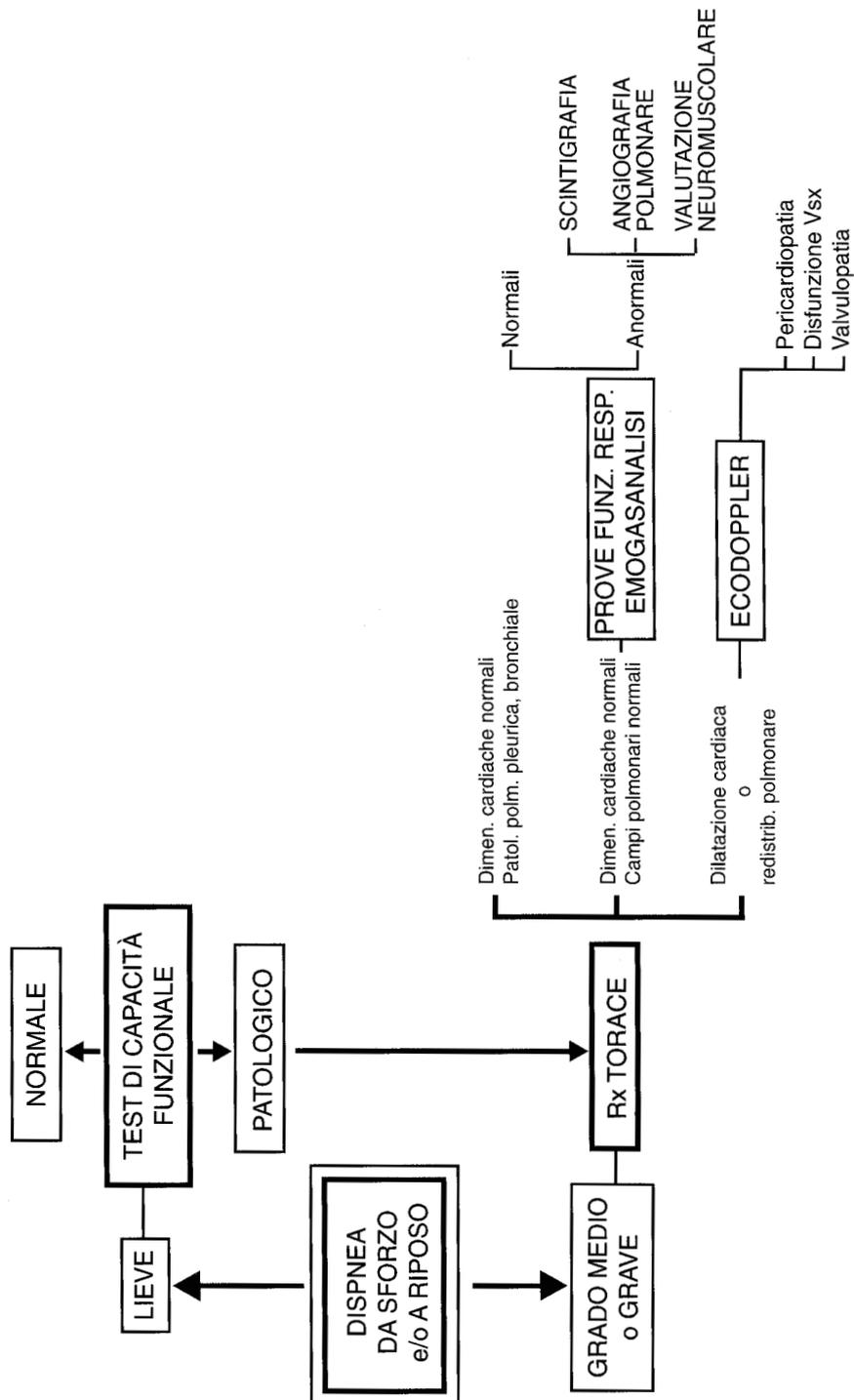
Dispnea, edemi declivi e astenia sono i sintomi caratteristici dello scompenso, ma sono di difficile interpretazione, soprattutto nei soggetti anziani, nell'obeso e nel sesso femminile. Esiste uno scarso accordo "inter-osservatore" sulla presenza o assenza di sintomi di scompenso<sup>24</sup>, particolarmente nei giorni successivi ad un infarto. Non esiste un questionario standard utile per la diagnosi di scompenso. Nel contesto di studi clinici ed epidemiologici sono stati proposti diversi tentativi di quantificazione che attendono una validazione e che non è attualmente opportuno consigliare per la pratica clinica<sup>25</sup>.

Edema periferico, pressione venosa aumentata ed epatomegalia sono i segni fisici caratteristici di congestione venosa sistemica<sup>26, 27</sup>. L'edema periferico e l'epatomegalia non sono segni specifici, mentre la determinazione della pressione venosa giugulare è spesso difficile. L'edema periferico è abitualmente assente nello scompenso anche grave, se trattato adeguatamente. Benché la presenza di una pressione venosa giugulare aumentata sia facilmente riconosciuta in maniera concorde dai cardiologi, è probabile che questo avvenga molto meno facilmente per i non specialisti<sup>26</sup>. D'altra parte vi sono pazienti con scompenso cardiaco ben documentato, anche grave, che non hanno pressione venosa giugulare aumentata<sup>27</sup>. La percussione per la determinazione delle dimensioni del cuore è stata soppiantata da metodiche semplici<sup>28</sup>. L'itto apicale è talvolta difficile da palpare e non costituisce un indice accurato di cardiomegalia<sup>29, 30</sup>. La presenza del terzo tono cardiaco è diffusamente considerata segno di scompenso cardiaco grave<sup>27</sup>, ma non è un reperto specifico dello scompenso<sup>31</sup>. Benché gli specialisti in cardiologia concordino sul significato della presenza del terzo tono nei protocolli di studio<sup>26</sup>, l'accordo inter-osservatore è inferiore al 50% tra i non specialisti<sup>32</sup> e probabilmente ancora minore nella pratica clinica. Rantoli crepitanti polmonari non sono segno specifico di scompenso e anche per il rilievo di questo segno le differenze inter-osservatore sono elevate<sup>33</sup>. Se numerosi segni di scompenso sono presenti e tra questi un impulso apicale lateralizzato, edema con fovea, pressione venosa aumentata e terzo tono chiaramente udibile, in presenza di sintomi tipici, una diagnosi clinica di scompenso può essere formulata con attendibilità. Benché una diagnosi clinica così ottenuta sia specifica, è probabilmente poco sensibile e inadeguata ad identificare molti pazienti che possono giovare di una terapia. **La componente soggettiva dell'esame clinico e l'impossibilità di registrare adeguatamente informazioni atte a convincere altri (che non abbiano visto il paziente) della esistenza di uno scompenso costituiscono il punto di maggior debolezza di una diagnosi basata sui soli criteri clinici. In conclusione i sintomi e i segni fisici sono importanti per suggerire all'osservatore la possibile esistenza di uno scompenso; il sospetto clinico deve essere suffragato da dati più obbiettivi.**

*In presenza dei sintomi e dei segni sopramenzionati e', comunque, necessario escludere l'esistenza di patologie differenti da quella cardiaca, che siano in grado di simulare lo scompenso, o aggravarne la severità o di accelerarne il decorso.*

*In presenza di sintomi respiratori e' necessario valutare l'eventuale esistenza di una patologia polmonare (figura 1A).*

*In presenza di edemi declivi e' necessario valutare l'esistenza di una disprotidemia*



**Fig. 1A** Iter valutativo strumentale in presenza di dispnea da sforzo e/o a riposo.

e/o di una patologia renale oppure di una causa iatrogena (per esempio terapia con diidropiridine).

In presenza di turgore giugulare e/o di ingrandimento dell'aia cardiaca può essere necessario valutare l'esistenza di una compressione cardiaca da patologia pericardica.

In presenza di astenia con tachiaritmie e in assenza di segni obiettivi di cardiopatia può essere opportuno valutare l'esistenza di un ipertiroidismo. Al contrario l'astenia accompagnata da bradicardia e ad ingrandimento dell'aia cardiaca può essere espressione di ipotiroidismo.

Sono di notevole aiuto, nell'orientare le suddette ipotesi diagnostiche differenziali, alcuni semplici esami di laboratorio, ematologici ed urinari (Tab. IC).

**Tabella IC.** Esami di laboratorio da eseguire nei pazienti con sintomi o segni di scompenso cardiaco (SC).

Esame	Risultato	Diagnosi sospetta
Emocromo	Anemia	SC simulato o aggravato da ridotta capacità di trasporto di O <sub>2</sub>
Esame urine	a. Proteinuria b. Globuli rossi	a. Sindrome nefrosica b. Glomerulonefrite o cellule epiteliali
Creatininemia	Aumentata	Sovraccarico di volume da insufficienza renale
Albumina serica	Ridotta	Ipoalbuminemia con aumento volume extravascolare
T4-TSH	Abnormi	SC simulato o aggravato da ipo o ipertiroidismo

## SINTOMI E SEVERITÀ DELLO SCOMPENSO CARDIACO

**Una volta che sia stata fatta diagnosi di scompenso cardiaco i sintomi possono essere usati per stabilire la severità della sindrome e per monitorare gli effetti della terapia.** La classificazione della New York Heart Association (NYHA) è largamente utilizzata (Tab. II). Si raccomanda di utilizzare come riferimento la distanza percorsa camminando o i gradini saliti. Il valore diagnostico del questionario sulla qualità di vita deve essere ancora stabilito<sup>34,35</sup>. La severità dei sintomi è altamente dipendente dall'efficacia della terapia, dalle aspettative del paziente e dalla interpretazione del medico. La sintomatologia è scarsamente correlata con la severità della disfunzione cardiaca e la prognosi.

## INDAGINI NON INVASIVE NELLA DIAGNOSI DI SCOMPENSO CARDIACO

### ECG

Un ECG normale è di raro riscontro in un paziente con scompenso cardiaco e, nel

**Tabella II.** Classificazione dello scompenso secondo la New York Heart Association (NYHA).

<b>Classe I</b>	Nessuna limitazione: l'attività fisica abituale non provoca astenia, dispnea, ne' palpitazioni.
<b>Classe II</b>	Lieve limitazione dell'attività fisica: benessere a riposo, ma l'attività fisica abituale provoca affaticamento, dispnea, palpitazioni o angina.
<b>Classe III</b>	Grave limitazione dell'attività fisica: benessere a riposo, ma attività fisiche di entità inferiore a quelle abituali provocano sintomi.
<b>Classe IV</b>	Incapacità a svolgere qualsiasi attività senza disturbi: sintomi di scompenso sono presenti anche a riposo, con aumento dei disturbi ad ogni minima attività.

NB: I pazienti in classe NYHA I devono avere segni obiettivi di disfunzione cardiaca, avere nell'anamnesi sintomi di scompenso ed essere in terapia con farmaci utili per lo scompenso secondo la definizione riportata nella tabella I.

caso in cui dovesse essere presente un ECG normale, è opportuno rivedere con attenzione la diagnosi stessa di scompenso cardiaco. L'ECG è di importanza fondamentale per valutare il ritmo cardiaco. Anomalie dell'ECG nei pazienti con scompenso cardiaco spesso non sono indicative di una particolare causa sottostante. La presenza di onde Q fa pensare ad un pregresso infarto miocardico, ma in mancanza di un'anamnesi appropriata questo deve essere confermato da altre metodiche come l'ecocardiografia.

### ***Radiografia del Torace***

La correlazione tra dimensioni del cuore alla radiografia del torace e funzione del ventricolo sinistro è scarsa<sup>38-41</sup>. La cardiomegalia è spesso assente nello scompenso acuto, ma un cuore di dimensioni normali in presenza di un quadro clinico suggestivo per scompenso cardiaco richiede una revisione accurata della diagnosi. La cardiomegalia è di supporto alla diagnosi di scompenso cardiaco, specialmente se associata alla congestione venosa dei lobi superiori, quantunque quest'ultimo sia un debole indice della pressione capillare polmonare<sup>41-44</sup>. L'osservazione dei campi polmonari può rilevare anche la presenza di edema interstiziale o alveolare o di versamento pleurico. L'interpretazione della congestione polmonare alla radiografia del torace non è univoca, infatti la radiografia del torace considerata isolatamente non permette di distinguere tra congestione di origine cardiaca o renale<sup>46</sup>. La relazione tra la congestione polmonare rilevata dalla radiografia del torace e la situazione emodinamica può dipendere dalla durata così come dalla severità delle alterazioni emodinamiche<sup>47</sup>.

Il profilo cardiaco può suggerire una specifica diagnosi come le calcificazioni valvolari, miocardiche e pericardiche. Per distinguere tra la dilatazione delle camere

cardiache, l'ipertrofia o il versamento pericardico si rende necessaria l'ecocardiografia<sup>38, 39</sup>. Nei pazienti infartuati la stima della frazione di eiezione del ventricolo sinistro ottenuta utilizzando i dati clinici e le informazioni fornite dall'ECG e dalla radiografia del torace si è dimostrata, fino ad ora, inaccurata<sup>24, 28</sup>.

La radiografia del torace è utile per escludere una patologia polmonare come causa dei sintomi.

### ***Dati ematologici ed ematochimici***

L'anemia può esacerbare uno scompenso cardiaco preesistente. Un ematocrito alto suggerisce che la dispnea può essere dovuta ad una patologia polmonare, ad una cardiopatia congenita di tipo cianotico o ad una malformazione artero-venosa polmonare.

Il controllo dell'azotemia e della creatininemia è essenziale per la diagnosi differenziale con l'insufficienza renale che può indurre tutti i segni di scompenso cardiaco da sovraccarico di volume e per il conseguente trattamento con scompenso cardiaco. Lo scompenso cardiaco non trattato è di rado associato ad alterazioni elettrolitiche importanti che sono più comuni nei pazienti in terapia diuretica. L'iposodiemia e la disfunzione renale nell'ambito dello scompenso cardiaco sono indicative di prognosi peggiore. Gli enzimi epatici possono essere elevati in relazione alla congestione epatica.

L'esame delle urine è utile per ricercare un'eventuale proteinuria e glicosuria che devono far pensare alla possibile presenza di problemi renali sottostanti o diabete mellito, condizioni che possono contribuire a complicare lo scompenso.

Lo scompenso cardiaco dovuto a tireotossicosi è frequentemente associato a fibrillazione atriale ad elevata risposta ventricolare e può essere la presentazione caratteristica della tireotossicosi nell'anziano.

Nello scompenso cardiaco può essere presente anche l'ipotiroidismo.

### ***Funzione polmonare***

Le prove di funzionalità respiratoria sono utili per escludere cause respiratorie della dispnea, sebbene la presenza di una patologia polmonare non possa escludere la presenza di uno scompenso cardiaco. Studi epidemiologici suggeriscono che esiste una stretta relazione tra la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) e la cardiopatia ischemica, una delle principali cause di scompenso cardiaco<sup>49</sup>.

Il picco di flusso espiratorio (PEFR) e il volume espiratorio massimo al primo secondo (FEV1) sono ridotti nello scompenso cardiaco sebbene in misura minore che nella BPCO. Nei pazienti con dispnea severa una PEFR <200 l/min suggerisce una diagnosi di asma piuttosto che di edema polmonare acuto<sup>50</sup>.

### ***Ecocardiografia***

L'ecocardiografia dovrebbe essere utilizzata di routine per una diagnosi ottimale di scompenso cardiaco<sup>36</sup>. La metodica è di facile accesso, semplice e sicura. Permette di valutare l'integrità funzionale dell'apparato valvolare, le dimensioni delle camere cardiache, l'ipertrofia ventricolare e la funzione ventricolare sistolica e diastolica. È inoltre possibile valutare dimensioni, funzione sistolica e anomalie della cinetica

regionale. La tecnica ecocardioDoppler permette di dare una valutazione quantitativa dei gradienti valvolari e della pressione sistolica del ventricolo destro e di stimare la presenza di ipertensione polmonare, cosa fattibile in presenza di insufficienza tricuspidale, reperto peraltro comune nello scompenso cardiaco<sup>51</sup>. *L'uso dell'ecocolor-Doppler costituisce un importante mezzo per la valutazione semiquantitativa e qualitativa dei rigurgiti valvolari*<sup>52, 53</sup>. L'ecocardiogramma trans-esofageo permette di valutare morfologia e funzionalità miocardica nei pazienti con inadeguata finestra per l'ecocardiogramma transtoracico o in presenza di protesi meccanica mitralica e può essere usato per la valutazione più dettagliata di atri, vene polmonari, valvola mitrale e di eventuali trombi endocavitari. La riproducibilità della frazione di eiezione è scarsa dal momento che viene ricavata da due misurazioni imprecise di volume e quindi suscettibili di errore. *Questo è sempre meno vero con lo sviluppo della tecnologia ecocardiografica e particolarmente nella cardiomiopatia dilatativa, quando i problemi legati alla cinetica regionale sono meno rilevanti*. L'interpretazione ecocardiografica della funzione diastolica ventricolare è complessa. Non sono ancora disponibili delle linee guida per la diagnosi di scompenso cardiaco diastolico mediante ecocardiografia Doppler<sup>54</sup> o *mediante ecocardiografia computerizzata*<sup>55</sup>. *Tuttavia esistono studi sperimentali e clinici che confermano come una accurata valutazione ecoDoppler della modalità di riempimento ventricolare sinistro permetta di identificare distinti patterns di velocità di flusso transmitralico che si associano a diversi gradi di malattia*<sup>56, 57</sup>. *In particolare il riscontro di un pattern tipo restrittivo identifica pazienti con maggiore compromissione clinica*<sup>58</sup>, *funzionale*<sup>59</sup>, *e a peggiore prognosi*<sup>60</sup>.

La presenza di fibrillazione atriale riduce l'attendibilità della metodica.

### **Cardiologia nucleare**

**L'angiografia nucleare fornisce una semplice valutazione della funzione ventricolare globale sistolica destra e sinistra<sup>25</sup> e della perfusione miocardica.** Si può valutare la fase di riempimento rapido del ventricolo sinistro, ma è difficile ottenere ulteriori informazioni sulla disfunzione diastolica del ventricolo sinistro. Questa metodica permette di studiare pazienti non valutabili con l'ecocardiografia. È possibile valutare la presenza o l'assenza di ischemia a riposo, durante e dopo esercizio. Con l'angiografia nucleare non si possono valutare la funzionalità valvolare e l'ipertrofia ventricolare. È senz'altro una metodica meno diffusa rispetto all'ecocardiografia. L'angiografia nucleare è inoltre relativamente costosa, permette una moderata riproducibilità dei volumi ventricolari ed espone i pazienti a radiazioni, cosa che ne limita la frequenza di impiego.

### **Test da sforzo**

Il gruppo di lavoro sulla fisiologia, fisiopatologia ed elettrocardiografia da sforzo, ha recentemente pubblicato le linee guida sul test da sforzo<sup>61</sup>. La riduzione della durata dell'esercizio dovuta a dispnea o fatica è caratteristica ma non specifica dello scompenso cardiaco. **Nella pratica clinica, quindi, il test da sforzo ha un valore**

**limitato per la diagnosi di scompenso cardiaco. Un test da sforzo normale in un paziente non in trattamento per scompenso cardiaco, esclude la diagnosi di scompenso cardiaco.** Il trattamento farmacologico e l'allenamento fisico possono migliorare il risultato del test da sforzo, ma raramente la capacità lavorativa torna ai valori normali nei pazienti con diagnosi certa di scompenso cardiaco. Il test da sforzo permette di valutare la severità dello scompenso cardiaco e di monitorarne la progressione. La stima accurata della capacità funzionale richiede che il paziente abbia confidenza con la metodica e che l'operatore sia esperto. Una severa riduzione della saturazione d'ossigeno durante esercizio suggerisce la presenza di una malattia polmonare<sup>62</sup>, sebbene in alcuni laboratori sia stata riscontrata una lieve riduzione della saturazione arteriosa d'ossigeno in pazienti con scompenso cardiaco senza evidenza di malattie polmonari<sup>63,64</sup>.

**La misurazione del consumo d'ossigeno durante sforzo è utile per valutare la prognosi e la necessità di trapianto cardiaco. Clinicamente, il massimo consumo d'ossigeno può aiutare a determinare se l'esercizio sia limitato da fattori cardiorespiratori o da altri fattori.**

## **INDAGINI INVASIVE NELLA DIAGNOSI DI SCOMPENSO CARDIACO**

**Le indagini invasive in genere non sono richieste per stabilire la presenza di scompenso cardiaco cronico ma possono essere importanti per far luce sulle sue cause.** Lo scompenso può sussistere anche in presenza di normale gittata cardiaca e normali pressioni di riempimento a riposo, perlomeno in pazienti in trattamento<sup>25,26</sup>. Al contrario, la portata cardiaca a riposo può essere diminuita e le pressioni di riempimento aumentate in pazienti con disfunzione cardiaca che non hanno sintomi di scompenso cardiaco. Valori ridotti di portata cardiaca ed elevate pressioni polmonari capillari durante esercizio possono essere causate da ischemia miocardica e non sono specifici per scompenso cardiaco, ma una normale risposta emodinamica al massimo dello sforzo esclude lo scompenso cardiaco come causa dei sintomi.

L'esclusione della disfunzione diastolica attraverso metodi non invasivi può essere difficoltosa e in alcuni pazienti il quesito può essere risolto solo ricorrendo alla misurazione diretta delle pressioni e dei volumi cardiaci<sup>65,66</sup>. La misura invasiva della gittata cardiaca e delle pressioni di riempimento può anche essere d'aiuto per supportare o escludere la diagnosi di scompenso cardiaco in presenza di malattie polmonari o epatiche.

Quando venga presa in considerazione una diagnosi di cardiomiopatia dilatativa deve essere richiesta la coronarografia per escludere malattie coronariche. In pazienti con scompenso cardiaco ed evidenza di coronarosclerosi va presa in considerazione la rivascolarizzazione come trattamento ottimale.

La biopsia endomiocardica ha un'utilità clinica limitata<sup>67,68</sup>, potrebbe essere presa in considerazione per quei pazienti con disfunzione miocardica inspiegabile per escludere malattie infiltrative o infiammatorie.

## RECENTI SVILUPPI

Le metodiche di seguito illustrate possono diventare preziose per la diagnosi di scompenso cardiaco in futuro.

### ***Valutazione neuro-endocrina***

Sebbene non ci siano dubbi sull'importanza dei meccanismi neuro-endocrini nella patogenesi dello scompenso cardiaco, il ruolo dei fattori neuro-endocrini nella diagnosi è poco chiaro.

In gruppi numerosi di pazienti, c'è una buona evidenza che la noradrenalina, la renina, l'angiotensina II e l'aldosterone sono correlati con la severità e la prognosi dello scompenso cardiaco<sup>69</sup> ma nel singolo paziente questi fattori predittivi risultano inaccurati e di difficile interpretazione. I diuretici, i vasodilatatori e gli Ace inibitori alterano la concentrazione plasmatica delle sostanze neuro-endocrine in modo tale da renderne complicato l'uso diagnostico. La concentrazione plasmatica di noradrenalina aumenta con l'età e soggetti sani con più di 75 anni possono avere valori simili a quelli riscontrabili in pazienti con scompenso cardiaco<sup>70</sup>.

**Il migliore indice per la diagnosi di scompenso cardiaco nel singolo paziente è il peptide natriuretico atriale (ANP).** Le concentrazioni di ANP e del peptide natriuretico cerebrale (BNP) aumentano precocemente in corso di disfunzione cardiaca, prima del manifestarsi dei sintomi. L'N-terminal ANP è un derivato inattivo del pro-ormone e può riflettere la presenza e la severità della disfunzione ventricolare più accuratamente dell'ANP<sup>71, 72</sup>. Sono disponibili pochi dati in merito all'utilizzo del BNP e del beta-ANP per la diagnosi di scompenso cardiaco<sup>73</sup>.

Un'elevata concentrazione plasmatica di ANP, associata ad appropriati sintomi, ed in assenza di insufficienza renale è altamente suggestiva per scompenso cardiaco. Una normale concentrazione plasmatica di ANP in pazienti trattati può non escludere la diagnosi di scompenso cardiaco dal momento che la presenza di livelli normali può essere dovuta all'effetto della terapia<sup>74</sup>. La concentrazione plasmatica di ANP aumenta in modo modesto con l'età<sup>72</sup>.

### ***Diagnostica per immagini dopo stress***

La diagnostica per immagini mediante stress, ottenuta con l'ecocardiografia, la scintigrafia miocardica con tallio o la tomografia ad emissione di positroni, può risultare utile per rivelare un'ischemia reversibile come causa di dispnea e per stimare la vitalità del miocardio ibernato<sup>75, 78</sup>.

Stress di tipo fisiologico possono essere applicati sotto forma di esercizi isometrici o dinamici o mediante stress di tipo farmacologico mediante agenti inotropi (dobutamina), vasocostrittori (angiotensina II o agenti adrenergici) o vasodilatatori (dipiridamolo o adenosina).

### ***EKG dinamico***

La variabilità della frequenza cardiaca è un marker dell'equilibrio autonomico ed

è ridotta nello scompenso cardiaco. L'utilità diagnostica e prognostica di questa osservazione è stata recentemente indagata<sup>79-82</sup>. Solitamente l'interpretazione della registrazione ecografica secondo Holter non è di gran valore per stabilire la presenza di scompenso cardiaco, sebbene frequenti tachiaritmie ventricolari e sopraventricolari ed anche bradiaritmie siano di comune riscontro nei pazienti con scompenso cardiaco. Il monitoraggio dell'ECG permette di identificare aritmie parossistiche che causano o esacerbano i sintomi dello scompenso cardiaco.

### ***Altre metodiche di immagine***

Le metodiche di immagine mediante risonanza magnetica (RM) e tomografia assiale computerizzata (TAC) non sono di facile approccio e sono richieste raramente, solo se non è possibile ottenere un ecocardiogramma soddisfacente. La risonanza magnetica (RM) può essere utile per identificare un ispessimento pericardico e per definire l'estensione di tumori cardiaci. La RM e la TAC sono probabilmente le metodiche più accurate per la misurazione dei volumi cardiaci ed hanno un ruolo importante nel campo della ricerca.

### ***Altre metodiche per la valutazione emodinamica***

La pletismografia e le tecniche Doppler possono essere utilizzate per la valutazione non invasiva del flusso periferico ma sono utili solo per studi di tipo fisiologico. Le tecniche di bioimpedenza si sono invece dimostrate insoddisfacenti per la valutazione della funzione cardiaca nello scompenso cardiaco.

## **REQUISITI PER LA DIAGNOSI DI SCOMPENSO CARDIACO NELLA PRATICA CLINICA**

**Per poter fare diagnosi di scompenso cardiaco devono essere presenti sintomi ed evidenza obiettiva di disfunzione cardiaca (Tab. I). La valutazione della funzione cardiaca mediante i soli criteri clinici non è però sufficiente. La disfunzione cardiaca deve essere valutata obiettivamente. L'ecocardiogramma è l'unico strumento efficace di largo uso clinico. La diagnosi di scompenso cardiaco richiede anche la presenza di sintomi e/o segni suggestivi di scompenso cardiaco e non può essere fatta sulla base di un singolo test di laboratorio.** Altre condizioni possono mimare o esacerbare i sintomi e i segni di scompenso cardiaco e devono essere escluse (Tab. III).

**I test sono stati raggruppati in tre categorie. Le valutazioni della categoria 1 (figura 2) devono essere eseguite di routine nei pazienti con scompenso cardiaco per stabilirne la diagnosi.**

**I test della categoria 2 (figura 3) devono essere effettuati o rivalutati nei casi in cui persista un dubbio diagnostico o il quadro clinico suggerisca una causa reversibile di scompenso cardiaco.** La coronaropatia

**Tabella III.** Patologie che possono mascherare o esacerbare lo scompenso cardiaco. Esami suggeriti.

1.	<b>Malattie polmonari:</b> - Radiografia del torace - Test di funzionalità respiratoria - Esame emocromocitometrico (per policitemia secondaria)
2.	<b>Anemia</b> - Esame emocromocitometrico
3.	<b>Malattie renali o epatiche:</b> - Esami ematochimici - Analisi delle urine
4.	<b>Ischemia miocardica reversibile:</b> - Stress imaging

**Fig. 2** Accertamenti da eseguire di routine per stabilire la presenza di scompenso cardiaco e ricercarne la causa.

Accertamenti	Diagnosi di scompenso cardiaco			Diagnosi alternative o additive
	Necessari	Di supporto	A sfavore	
Sintomi tipici	+++		+++ se assenti	
Segni tipici		+++	+ se assenti	
Risposta alla terapia dei sintomi e dei segni		+++	+++ se assenti	
ECG			+++ se normale	
Disfunzione cardiaca alla diagnostica per immagini (solitamente ecocardiografia)	+++		+++ se assente	
Rx del torace		Se congestione polmonare o cardiomegalia	+ se normale	Patologie polmonari
Emocromo				Anemia/Policitemia secondaria
Analisi ematochimiche e delle urine				Nefropatie o epatopatie / diabete

**Fig. 3** Esami da prendere in considerazione quando persiste un dubbio diagnostico o si sospetta una causa reversibile di scompenso cardiaco.

Esami	Diagnosi di scompenso cardiaco		Diagnosi alternative o aggiuntive
	Di supporto	A sfavore	
Test da sforzo	+	+++	
	se peggiorato	se normale	
Prove di funzionalità respiratoria			Patologia polmonare
Prove di funzionalità tiroidea			Patologia tiroidea
Cateterismo cardiaco:			
- Portata cardiaca	+++ se ridotta a riposo	+++ se normale (soprattutto durante esercizio)	
- Pressione atriale	+++ se elevata a riposo	+++ se normale (in assenza di terapia)	
- Coronarografia			La presenza di coronaropatia suggerisce che un'ischemia reversibile dovrebbe essere considerata come possibile causa dei sintomi

è una causa comune di scompenso cardiaco e probabilmente sottostimata. Se c'è ragione di credere che il paziente trarrà beneficio da una rivascolarizzazione, allora dovrebbe essere eseguita una coronarografia.

**L'esecuzione e l'interpretazione dei test della categoria 3 (figura 4) deve essere ancora standardizzata, e non è ancora stato stabilito con certezza il loro ruolo nella definizione della diagnosi e delle cause di scompenso cardiaco.**

La figura 5 rappresenta un piano semplificato per la valutazione dei pazienti che presentino sintomi suggestivi di scompenso cardiaco.

## CONCLUSIONI

**Fare diagnosi di scompenso cardiaco resta il primo e più importante gradino nel trattamento di tale patologia. La causa dello scompenso cardiaco viene spesso definita mediante le indagini condotte per definirne la presenza. Una diagnosi adeguata deve non solo stabilirne**

**Fig. 4** Esami potenzialmente utili o in corso di valutazione per la diagnosi di scompenso cardiaco.

Esami	Diagnosi di scompenso cardiaco		Diagnosi alternative o addizionali
	Di supporto	A sfavore	
Peptide Natriuretico Atriale	+++ se elevato	+++ se normale (In assenza di terapia)	Risulta elevato anche nelle disfunzioni renali
ECG dinamico: Aritmie	-	+ se assenti	
Variabilità della frequenza cardiaca	+ se ridotta	+++ se normale	
Diagnostica per immagini da stress			Ischemia miocardica reversibile

**Fig. 5** Schema semplificato per la diagnosi di scompenso cardiaco.

Necessari	A sfavore	Di supporto	Per escludere le alternative
Sintomi di scompenso	Un ECG normale	Miglioramento dei sintomi in risposta alla terapia	Analisi biochimiche, esame delle urine e esami ematologici (patologie renali, anemia)
Funzione cardiaca anormale (solitamente diagnosticata con ecocardiogramma)		Cardiomegalia all'Rx-torace	Rx- torace (Patologia polmonare)
		Ridotta tolleranza allo sforzo	Prove di funzionalità polmonare (patologia polmonare)
		Elevati livelli di ANP plasmatico *	

\* La potenzialità diagnostica di questo test è ancora in corso di valutazione, può essere normalizzato dalla terapia ed è aumentato nella vecchiaia e nelle patologie renali.

**l'esistenza e la principale causa ma deve anche individuare patologie concomitanti che possano esacerbare la condizione o complicare il suo trattamento. Una diagnosi inadeguata espone il paziente ad un trattamento inappropriato che può comprometterne la sopravvivenza; una diagnosi accurata è solitamente non costosa.** Il trattamento ottimale dello scompenso cardiaco è riportato nella tabella IV.

**Tabella IV.** Schema decisionale.

1. Stabilire che il paziente ha uno scompenso cardiaco
2. Accertare il quadro di presentazione:  
edema polmonare, dispnea da sforzo e/o astenia, edema periferico
3. Determinare l'eziologia dello scompenso
4. Identificare malattie concomitanti rilevanti per lo scompenso ed il suo trattamento
5. Stabilire la gravità dei sintomi
6. Predire la prognosi
7. Anticipare le complicanze
8. Dare consigli al paziente e ai parenti
9. Scegliere il trattamento appropriato
10. Monitorare l'evoluzione e comportarsi di conseguenza

## **APPENDICE**

I membri della commissione sono: Cleland J.G.F., Erdmann E, Ferrari R, Hess O.M., Poole-Wilson P.A., Remme WJ., Riegger G., Soler-Soler J, Swedberg K.B., Tavazzi L., Waagstein F. Gli attuali membri del nucleo di lavoro del Gruppo sull'IC sono: Remme W.J., il presidente e Cleland J.G.F., il vicepresidente; Dargie HJ., Erdmann E., Ferrari R., Hess O.M., Kjekshus J., Poole-Wilson P.A., Pouleur H., Riegger G., Soler-Soler J., Swedberg K. B., Tavazzi L., Waagstein F.

Sono stati invitati ad esprimere il proprio giudizio i presidenti dei seguenti gruppi di lavoro (N.B. vengono indicati i presidenti in carica al momento della consultazione): Prof. H.J. Dargie del gruppo di Fisiologia dell'Esercizio, Fisiopatologia ed Elettrocardiografia; Prof. J.Gy Papp, Terapia Farmacologica in Cardiologia; Dr O. M. Hess, Funzione Miocardica; Prof A.J: Camm, Aritmie; Dr S.Sans, Epidemiologia e Prevenzione; Dr. D. Duprez, Circolazione Periferica; Prof M. Brochier, Riabilitazione Cardiaca; Dr H.P. Schultheiss, Patologie Miocardiche e Pericardiche.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Eng J Med* 1971; 285: 1441-1446.
2. Sutton JCS. Epidemiologic aspects of heart failure. *Am Heart J* 1990; 120: 1538-40.
3. Schocken DD, Arietta MI, Leaverton PE, Ross EA. Prevalence and mortality rate of congestive heart failure in the United States. *J Am Heart Coll Cardiol* 1992; 20: 301-6.
4. Wheeldon MN, MacDonald TM, Flucker CJ, McKendrick AD, McDevitt DC, Struthers AD. Echocardiography in chronic heart failure in the community. *Quart J Med* 1993; 86: 17-23.
5. McMurray J, McDonagh T, Morrison CE, Dargie HJ. Trends in hospitalization for heart failure in Scotland 1980-90. *Eur Heart J* 1993; 14: 1158-62.
6. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham study. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22 (4 Suppl A): 6A-13A.

7. Grag R, Jusuf S. Epidemiology of congestive heart failure. In: Barnett DB; Pouler H; Francis GS; eds. *Congestive cardiac failure - pathophysiology and treatment*. New York: Marcel Dekker, 1993: 9-25.
8. Remes J, Miettinen H, Reunanen A, Pyorala K. Validity of cardiac diagnosis of heart failure in primary health care. *Eur Heart J* 1991; 12: 315-21.
9. Wodd P. Heart Failure. In: Wood P. ed. *Diseases of the heart and circulation*. London: Eyre and Spottiswoode, 1950.
10. Braunwald E. Heart failure: an overview. In: Fishma Ap, ed. *Heart failure*. New York: McGraw-Hill, 1977.
11. Denolin H, Khun H, Kraysenbuehl HP, Loogen F, Reale A. The definition of heart failure. *Eur Heart J* 1983; 4: 445-6 and correspondence 446-7.
12. Poole-Wilson PA. Chronic heart failure: causes, pathophysiology, prognosis, clinical manifestations, investigation. In: Julian DJ, Camm AJ, Fox KM, Hall RJC, Poole-Wilson P, eds. *Diseases of the heart*. London: Bailliere-Tindall, 1989: 48.
13. Choudhri AH, Cleland JGF, Rowland PC, Tran TL, McCarty M, Al-Kutoubi MAO. Unsuspected renal artery stenosis in patients with peripheral vascular disease. *Br Med J* 1990; 301: 1197-8.
14. Lipkin DP, Canepa-Anson R, Stephens MR, Poole-Wilson PA. Factors determining symptoms in heart failure: comparison of fast and slow exercise tests. *Br Heart J* 1986; 55: 439-45.
15. Puri S, Baker BL, Oakley CM, Hughes JMB, Cleland JGF. Increased alveolar-capillary membrane resistance to gas-transfer in chronic heart failure. *Br Heart J* 1994; 72: 140-4.
16. Poole-Wilson PA. Relation of pathophysiologic mechanisms to outcome in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: (4 suppl. A): 22A-29A.
17. Coats AJS, Adamopoulos S, Meyer TE, Conway J, Sleight P. Effects of physical training in chronic heart failure. *Lancet* 1990; 335: 63-6.
18. Wilson JR, Mancini DM, Dunkman WB. Exertional fatigue due to skeletal muscle dysfunction in patients with heart failure. *Circulation* 1993; 87: 470-75.
19. Warren JB, Wilson AJ, Loi RK, Cughlan ML. Opposing roles of cyclic AMP in the vascular control of oedema formation. *FASEB-J* 1993; 7: 1394-1400.
20. Cleland JGF, Oakley CM. Vascular tone in heart failure: the neuroendocrine-therapeutic-interface. *Br Heart J* 1991; 66: 264-7.
21. Francis GS, Benedict C, Jonhstone DE et al. Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure. A substudy of the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD). *Circulation* 1990; 82: 1724-9.
22. Ferguson DW, Berg WJ, Roach PJ, Oren RM, Mark LA. Effects of heart failure on baroreflex control of sympathetic neural activity. *Am J Cardiol* 1992; 69: 523-31.
23. Mancina G, Seravalle G, Giannatasio C et al. Reflex cardiovascular control in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1992; 69 (Suppl): 17G-22G.
24. Gadsball N, Hoiland-Carlsen PF, Nielsen GG et al. Symptoms and signs of heart failure in patients with myocardial infarction: reproducibility and relationship to chest X-ray, radionuclide ventriculography and right heart catheterisation. *Eur Heart J* 1989; 10: 1017-28.
25. Marantz PR, Tobin JN, Wassertheil-Smoller S et al. The relationship between left ventricular systolic function and congestive heart failure diagnosed by clinical criteria. *Circulation* 1988; 77: 607-12.
26. Butman SM, Ewy GA, Standen JR, Kern KB, Hahn E. Bedside cardiovascular examination in patients with severe chronic heart failure: importance of rest or inducible jugular venous distension. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 968-74.
27. Stevenson LW, Perloff JK. The limited reliability of physical signs for estimating hemodynamics in chronic heart failure. *J Am Med Assoc* 1989; 261: 884-8.

28. Heckerling PS, Wiener SL, Wolfkiel CJ et al. Accuracy and reproducibility of precordial percussion and palpation for detecting increased left ventricular end-diastolic volume and mass. A comparison of physical findings and ultrafast computed tomography of the heart. *J Am Med Assoc* 1993; 270:1943-8.
29. O'Neil TW, Barry M, Smith M, Graham IM. Diagnostic value of the apex beat. *Lancet* 1989; 1: 410-1.
30. Eilen SD, Crawford MH, O'Rourke RA. Accuracy of precordial palpation for detecting increased left ventricular volume. *Ann Intern Med* 1983; 99:628-30.
31. Folland ED, Kriegel BJ, Henderson WG et al. and participants in the Veterans Affairs Cooperative Study on Valvular Heart Disease. Implications of third heart sounds in patients with valvular heart disease. *N Engl J Med* 1992; 327: 158-62.
32. Ishmail AA, Wing S, Ferguson J, Hutchinson TA, Magder S, Flegel KM. Interobserver agreement by auscultation in the presence of a third heart sound in patients with congestive heart failure. *Chest* 1987; 91: 870-3.
33. Spiteri MA, Cook DG, Clarke SW. Reliability of eliciting physical signs in examination of the chest. *Lancet* 1988; 1: 873-5.
34. Rector TS, Kubo SH, Cohn JN. Patients' self assessment of their congestive heart failure, part 2: content, reliability, and validity of a new measure, the Minnesota Living with Heart Failure questionnaire. *Heart Failure* 1987; 3: 198-209.
35. Rogers WJ, Johnstone DE, Yusuf S et al. for the SOLVD investigators. Quality of life among 5025 patients with left ventricular dysfunction randomised between placebo and enalapril: the Studies of Left-Ventricular Dysfunction. *J. Am Coll Cardiol* 1994; 23: 393-400.
36. Remes J, Lansimies E, Pyorala K. Usefulness of M-Mode echocardiography in the diagnosis of heart failure. *Cardiology* 1991; 78: 267-77.
37. van den Broek SA, van Veldhuisen DJ, de Graeff PA, Landsman MLJ, Hillege H, Lie KI. Comparison between New York Heart Association Classification and peak oxygen consumption in the assessment of functional status and prognosis in patients with mild to moderate chronic congestive heart failure secondary to either ischaemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1992, 70: 359-63.
38. Alam M, Rosenhamer G, Hoglund C. Comparability of echocardiography and chest X-ray following myocardial infarction. *J Intern Med* 1989; 226:171-3.
39. Kono T, Suwa M, Hanada H, Horota Y, Kawamura K. Clinical significance of normal cardiac silhouette in dilated cardiomyopathy. Evaluation based upon echocardiography and magnetic resonance imaging. *Jpn Circ J* 1992; 56: 359-65.
40. Madsen EB, Gilpin E, Slutsky RA, Ahnve S, Henning H, Ross J. Usefulness of the chest X-ray for predicting abnormal left ventricular function after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1984; 108: 1431-6.
41. McNamara RF, Carleen E, Moss AJ and the Multicentre Post-Infarction Research Group. Estimating left ventricular ejection fraction after myocardial infarction by various clinical parameters. *Am J Cardiol* 1988; 62: 192-6.
42. McHugh TJ, Forrester JS, Adler L, Zion D, Swan HJC. Pulmonary vascular congestion in acute myocardial infarction: hemodynamic and radiologic correlations. *Ann Intern Med* 1972; 76: 2933.
43. Kostuk W, Barr JW, Simon AL, Ross JR. Correlations between the chest film and hemodynamics in acute myocardial infarction. *Circulation* 1973; 48: 624-32.
44. Chakko S, Woska D, Martinez H, De Marchena E, Futterman L, Kessler KM. Clinical, radiographic, and hemodynamic correlations in chronic congestive heart failure: conflicting results may lead to inappropriate care. *Am J Med* 1991; 90: 353-9.
45. Kundel HL, Revesz G. Digital analysis of chest radiographs in pulmonary vascular congestion. *Radiology* 1982; 143: 407-10.

46. Rucker GM, Rose DH, Manhire AR, Pearsons D, Shale DJ. The radiographic differentiation of pulmonary oedema. *Br J Radiol* 1989; 62: 582-6.
47. Grover M, Slutsky RA, Higgins CB, Shabetai R. Extravascular lung water in patients with congestive heart failure. *Radiology* 1983; 147: 659-62.
48. Gadsboll N, Hoiland-Carslen PF, Nielsen GG et al. Interobserver agreement and accuracy of bedside estimation of right and left ventricular ejection fraction in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1989; 63: 1301-7.
49. Cook DG, Shaper AG. Breathlessness, lung function and the risk of heart attack. *Eur Heart J* 1988; 9: 1215-22.
50. McNamara RM, Cionni DJ. Utility of the peak expiratory flow rate in the differentiation of acute dyspnea; Cardiac vs pulmonary origin. *Chest* 1992; 101: 129-32.
51. Abramson SV, Burke JF, Kelly JJ et al. Pulmonary hypertension predicts mortality and morbidity in patients with dilated cardiomyopathy. *Ann Intern Med* 1992; 116: 888-95.
52. Miyatake K, Izumi S, Okamoto M, et al. Semiquantitative grading of severity of mitral regurgitation by real-time two-dimensional Doppler flow imaging technique. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7: 82-88.
53. Mohr-Kabaly S, Erbel R, Zemker G. Flow pattern of mitral regurgitation due to different etiologies: analysis by color-coded Doppler echocardiography. *Int J of Cardiol* 1989; 23: 231-237.
54. Aguirre FV, Pearson AC, Lewen MK, McCluskey M, Labovitz AJ. Usefulness of doppler echocardiography in the diagnosis of congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1989; 63: 1098-102.
55. Inoue I, Massie B, Loge D. Abnormal left ventricular filling: an early finding in mild to moderate systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1984; 53: 120-126
56. Appleton CP, Hatle LK. The natural history of left ventricular filling abnormalities: assessment by two-dimensional and Doppler echocardiography. *Echocardiography* 1992; 9: 437-457.
57. Ohno M, Cheng CP, Little WC. Mechanism of altered patterns of left ventricular filling during the development of congestive heart failure. *Circulation* 1994; 89: 2241-2250.
58. Vanoverschelde J, Raphael DA, Robert AR, et al. Left ventricular filling in dilated cardiomyopathy: relation to functional class and hemodynamics. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 1288-1295.
59. Werner GS, Solmeyer C, Dirks K, Figulla HR, Kreutzer H. Doppler echocardiographic assessment of left ventricular filling in idiopathic dilated cardiomyopathy during one-year follow-up: relation to the clinical course of disease. *Am Heart J* 1993; 126: 1408-1416.
60. Wong M, Johnson G, Shabetai K, et al. Echocardiographic variables as prognostic indicators and therapeutic monitors in chronic congestive heart failure. *Circulation* 1993; 87 (suppl VI): 67-70.
61. Astrom H, Binkhorst RA, Broustet JP et al. Guidelines for cardiac exercise testing. *Eur Heart J* 1993; 14: 969-688.
62. Clark AL, Coats AJS. Usefulness of arterial blood gas estimations during exercise in patients with chronic heart failure. *Br Heart J* 1994; 71: 528-30.
63. Moore DP, Weston AR, Hughes JMB, Oakley CM, Cleland JGF. Effects of increased inspired oxygen concentrations on exercise performance in chronic heart failure. *Lancet* 1992; 339: 950-3.
64. Restrick LJ, Davies SW, Noone L, Wedzicha JA. Ambulatory oxygen in chronic heart failure. *Lancet* 1992; 340 1192-3.
65. Goldsmith SR, Dick C. Differentiating systolic from diastolic heart failure: Pathophysiologic and therapeutic considerations. *Am J Med* 1993; 95: 645-55.
66. Brutsaert DL, Sys SU, Gillebert TC. Diastolic failure: Pathophysiology and therapeutic implications. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 318-25.

67. Camerini F, Salvi A, Sinagra G, Endomyocardial biopsy in dilated cardiomyopathy and myocarditis: which role? *Int J Cardiol* 1991; 31: 1-8.
68. Becker AE, Heijmans CD, Essed CE. Chronic non-ischaemic congestive heart disease and endomyocardial biopsies. Worth the extra? *Eur Heart J* 1991; 12: 218-23.
69. Swedberg K, Eneroth P, Kjekshus J, Wilhelmsen L for the CONSENSUS Trial Study Group. Hormones regulating cardiovascular function in patients with severe congestive heart failure and their relation to mortality. *Circulation* 1990; 82: 1730-6.
70. Dutka DP, Olivotto I, Ward S et al. Plasma neuroendocrine activity in very elderly subjects and patients with and without heart failure. *Eur Heart J* 1995; 16: 1223-30.
71. Lerman A, Gibbons RJ, Rodeheffer RJ et al. Circulating N-terminal Atrial Natriuretic Peptide as a marker for symptomless left ventricular dysfunction. *Lancet* 1993; 341: 1105-9.
72. Wallen T, Landahl S, Hedner T, Hedner J, Hall C. Atrial peptides, ANP (1-98) and ANP (99-126) in health and disease in an elderly population. *Eur Heart J* 1993; 14: 1508-13.
73. Wei CM, Kao PC, Lin JT, Heublein DM, Schaff HV, Burnett JC Jr. Circulating beta-atrial natriuretic factor in congestive heart failure in humans. *Circulation* 1993; 88: 1016-20.
74. Anderson JV, Woodruff PWR, Bloom SR. The effect of treatment of congestive heart failure on plasma atrial natriuretic peptide concentration: a longitudinal study. *Br Heart J* 1987; 57: 578-9.
75. Cigarroa CG, De Filippi CGR, Brickner ME, Alvarez LG, Wait MA, Grayburn PA. Dobutamine stress echocardiography identifies hibernating myocardium and predicts recovery of left ventricular function after coronary revascularization. *Circulation* 1993; 88: 430-6.
76. Van Ruyge FP, Holman ER, Van der Wall EE, De Roos A, Van der Laarse A, Brusckhe AVG. Quantitation of global and regional left ventricular function with cine magnetic resonance imaging during dobutamine stress in normal human subjects. *Eur Heart J* 1993; 14: 456-63.
77. Martin TW, Seaworth JF, Johns JP, Pupa LE, Condos WR. Comparison of adenosine, dipyridamole, and dobutamine in stress echocardiography. *Ann Intern Med* 1992; 116: 190-6.
78. Ferrari R, LaCanna G, Giubbini R, Visioli O. Stunned and hibernating myocardium: Possibility of intervention. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 20 (Suppl 5): S5-S13.
79. Nolan J, Flapan AD, Capewell S, McDonald TM, Neilson JMM, Ewing DJ. Decreased cardiac parasympathetic activity in chronic heart failure and its relation to left ventricular function. *Br Heart J* 1992; 67: 482-5.
80. Stefanelli T, Bergler-Klein J, Globits S, Pacher R, Glogar D. Heart rate behaviour at different stages of congestive heart failure. *Eur Heart J* 1992; 13: 902-7.
81. Malik M, Camm AJ. Heart rate variability: From facts to fancies *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 5668.
82. Hohnloser SH, Klingenhoben T, Zabel M, Schroder F, Just H. Intraindividual reproducibility of heart rate variability. *PACE* 1992; 15: 2211-4.

## **PARTE II**

# **LINEE GUIDA PER IL TRATTAMENTO DELLO SCOMPENSO CARDIACO**

## **1. INTRODUZIONE**

## **2. UNA CORRETTA DIAGNOSI - IL PRIMO PASSO**

## **3. SCOPI DEL TRATTAMENTO DELLO SCOMPENSO CARDIACO**

## **4. TIPI DI TRATTAMENTO DELLO SCOMPENSO CARDIACO CRONICO DA DISFUNZIONE SISTOLICA**

- I Educazione sanitaria**
- II Terapia farmacologica**
- III Device e chirurgia**

## **5. STRATEGIE TERAPEUTICHE NELLO SCOMPENSO CARDIACO CRONICO DA DISFUNZIONE SISTOLICA**

- I Prevenzione dello scompenso cardiaco**
- II Trattamento dello scompenso cardiaco**
- III Scompenso cardiaco severo**
- IV Scompenso cardiaco in aggravamento**
- V Scompenso cardiaco terminale**

## **6. ARGOMENTI SPECIFICI**

- I Trattamento dello scompenso cardiaco nell'anziano**
- II Scompenso cardiaco con disfunzione diastolica prevalente**
- III Gestione e follow up del paziente con scompenso cardiaco**
- IV Stratificazione prognostica**

## **7. ASPETTI SPERIMENTALI E SVILUPPI FUTURI**

## **8. BIBLIOGRAFIA**

## PARTE II

# LINEE GUIDA PER IL TRATTAMENTO DELLO SCOMPENSO CARDIACO

## INTRODUZIONE

Nell'ultimo decennio l'approccio terapeutico allo scompenso cardiaco ha subito delle considerevoli variazioni. L'approccio attuale è diretto non soltanto a correggere i sintomi ma anche a ritardare la progressione dello scompenso cardiaco, e a modulare la progressione della disfunzione ventricolare sinistra asintomatica verso lo scompenso cardiaco sintomatico. C'è stata una considerevole attenzione sulle misure per prevenire o ritardare l'insorgenza dello scompenso cardiaco.

Lo scompenso cardiaco è un processo fisiopatologico che riguarda non soltanto il cuore ma anche la circolazione periferica e l'attivazione neuroendocrina. In particolare, è stato riconosciuto un importante ruolo all'attivazione neuroendocrina in relazione all'insorgenza, all'espressione clinica e alla prognosi dello scompenso cardiaco. Di conseguenza, sono cambiati i punti cardine del trattamento. L'attenzione non è solo focalizzata sulla funzione cardiaca, ma sono divenuti obiettivi addizionali la modulazione dell'attivazione neuroendocrina e il controllo di altre anomalie fisiopatologiche extracardiache.

La terapia allo stato attuale permette nella maggior parte dei casi una riduzione, completa o parziale, dei sintomi. In aggiunta alla riduzione di morbilità, si è ottenuta una significativa diminuzione di mortalità. L'eliminazione della causa, nei casi in cui ciò è possibile, può normalizzare la disfunzione cardiaca, mentre il trapianto cardiaco costituisce un'alternativa per una ristretta minoranza di pazienti.

Gli approcci terapeutici allo scompenso cardiaco sono potenzialmente multipli e includono misure generali, una terapia farmacologica, device e interventi chirurgici. Questi approcci non sono uniformemente applicabili in ogni paziente. Effetti collaterali e interazioni tra differenti forme di trattamento possono precluderne talora l'impiego. Un rapido deterioramento delle condizioni cliniche del paziente può richiedere differenti approcci terapeutici unitamente a controlli frequenti ed approfonditi; questo non è sempre effettuabile in tutti i pazienti. Nuove acquisizioni produrranno molto probabilmente continue modificazioni nel trattamento dello scompenso cardiaco, e quindi è estremamente difficile offrire un approccio completo ed uniforme al trattamento di questa sindrome.

Il testo fa un regolare riferimento a "trattamento medico specialistico"; questo indica che gli autori delle Linee Guida considerano che i trattamenti e le procedure descritte richiedano una supervisione medica in ambiente ospedaliero

## UNA CORRETTA DIAGNOSI - IL PRIMO PASSO

**Prerequisiti fondamentali per un appropriato trattamento sono una**

**corretta diagnosi della presenza di scompenso cardiaco e della eziologia della cardiopatia di base, il riconoscimento di malattie concomitanti che possano interferire negativamente, e una accurata determinazione del tipo e della severità dello scompenso cardiaco.**

Per quanto attiene a questi aspetti si rimanda alla parte delle Linee Guida riguardante la diagnosi e la valutazione dello Scompenso Cardiaco.

## **SCOPI DEL TRATTAMENTO DELLO SCOMPENSO CARDIACO**

Gli scopi del trattamento dello scompenso cardiaco sono quelli del trattamento di ogni malattia in generale e si basano su quattro punti: la prevenzione, la cura, il miglioramento dello stato di benessere e il prolungamento della vita.

**Per quanto riguarda specificatamente lo scompenso cardiaco il trattamento deve proporsi i seguenti obiettivi in: 1) prevenire l'insorgenza dello scompenso cardiaco e la sua progressione, 2) eliminare la causa dello scompenso cardiaco, 3) alleviare i sintomi e migliorare la qualità di vita, 4) aumentare la sopravvivenza.**

## **TIPI DI TRATTAMENTO DELLO SCOMPENSO CARDIACO CRONICO DA DISFUNZIONE SISTOLICA**

**I tipi di trattamento nel paziente con scompenso cardiaco cronico da disfunzione sistolica consistono nella educazione sanitaria, nella terapia farmacologica e non farmacologica, e nella terapia chirurgica (vedi Tab. I).**

La scelta dell'approccio terapeutico di alcune specifiche problematiche, come il trattamento dello scompenso cardiaco nell'anziano e dello scompenso da prevalente disfunzione diastolica, è trattata in specifiche sezioni (6.I e 6.II).

Il trattamento dell'edema polmonare acuto e/o dello shock cardiogeno costituiscono un argomento così vasto da superare le finalità di queste linee guida e pertanto non sono oggetto di trattazione in questo documento.

Gli aspetti sperimentali e gli sviluppi futuri, schematizzati nella tabella II, sono trattati nella sezione 7.

### **EDUCAZIONE SANITARIA**

#### ***a. Consigli generali***

**I pazienti con scompenso cardiaco cronico e i loro stretti familiari dovrebbero essere informati riguardo alla natura della malattia, al riconoscimento dei sintomi di instabilizzazione e al cosa fare in caso di sintomi, alla terapia in generale e all'utilizzo dei farmaci in**

**Tabella I.** Strategie terapeutiche attualmente percorribili.

<b>I.</b>	<b>Educazione sanitaria</b>
a.	Consigli generali
b.	Consigli dietologici e abitudini sociali
c.	Riposo ed esercizio
<b>II.</b>	<b>Terapia farmacologica</b>
a.	Diuretici
b.	ACE inibitori
c.	Glicosidi cardiaci
d.	Vasodilatatori
e.	Betabloccanti
f.	Agenti dopaminergici
g.	Agenti beta-agonisti
h.	Inibitori della fosfodiesterasi
i.	Antiaritmici
l.	Anticoagulanti e antiaggreganti
m.	Ossigeno
n.	Farmaci da evitare o usare con cautela
<b>III.</b>	<b>Device e chirurgia</b>
a.	Ultrafiltrazione
b.	Pacemaker
c.	Cardiovertitore/defibrillatore impiantabile e procedure antiaritmiche di ablazione elettrica
d.	Rivascolarizzazione miocardica
e.	Trapianto cardiaco

**Tabella II.** Aspetti sperimentali e sviluppi futuri.

I.	Terapia neuro-ormonale (antagonisti dei recettori di angiotensina II, arginina, vasopressina, inibitori delle peptidasi di degradazione dell'ormone natriuretico atriale)
II.	Terapia inotropica positiva
III.	Terapia metabolica
IV.	Cardiomioplastica
V.	Assistenza meccanica

**particolare, alla attività fisica quotidiana, alle restrizioni dietetiche.**

È molto importante che i pazienti capiscano la loro malattia e siano coinvolti nella cura; inoltre, la conoscenza relativa al significato di ogni preciso intervento aiuta il paziente e la famiglia ad avere aspettative realistiche.

La tabella III riporta una lista degli argomenti che si suggerisce di discutere.

Poichè il numero degli argomenti è elevato e il paziente deve assimilare l'informa-

zione e discuterla, questo aspetto del trattamento del paziente con scompenso cardiaco cronico deve essere gestito in stretta collaborazione tra il medico intra- e extra-ospedaliero, in continuità assistenziale.

Particolare enfasi dovrebbe essere posta al problema del *peso corporeo*. È essenziale raccomandare che il controllo del peso corporeo venga effettuato sempre nelle medesime condizioni e con la stessa bilancia. Improvvisi aumenti di peso (es. > 2 kg in 1-3 gg) dovrebbero indurre a potenziare la terapia diuretica in maniera autogestita (se fattibile), o allertare il paziente a chiedere consiglio medico.

#### *Gravidanza/Contraccezione*

In pazienti con scompenso avanzato, in classe NYHA III-IV, il rischio di mortalità e morbilità materna è alto. In queste pazienti la gravidanza dovrebbe essere evitata. In caso di scompenso lieve-moderato, dovrebbero essere spiegati alla paziente i potenziali effetti negativi della gravidanza sulla evoluzione clinica e sulla prognosi.

Le attuali procedure di contraccezione ormonale sono considerate più sicure che in passato e potrebbero essere consigliate. Estrogeni a bassa dose e progesteronici di terza generazione sono associati con basso rischio di trombogenesi e ipertensione arteriosa. I dispositivi intrauterini rimangono un appropriato mezzo anticoncezionale.

#### *Viaggi*

Vanno discussi individualmente i viaggi aerei, le grandi altitudini e le alte temperature ed umidità. Generalmente brevi spostamenti in aereo sono da preferire a più lunghi spostamenti con altri mezzi. In caso di scompenso severo, classe NYHA III e IV, lunghi viaggi in aereo possono causare problemi (ad es. disidratazione<sup>7</sup> edema eccessivo agli arti) e dovrebbero essere scoraggiati. Andrebbero anche discussi i potenziali effetti sull'equilibrio gastrointestinale del cambiamento di dieta durante i viaggi.

#### ***b. Consigli dietologici e abitudini sociali***

Il controllo della quantità di *sale* nella dieta è un problema rilevante più nello scompenso avanzato che in quello lieve. Non esistono evidenze documentate per queste misure terapeutiche tradizionali. *L'apporto idrico* dovrebbe essere ridotto a 1-1.5 l/ die in pazienti con scompenso avanzato, con e senza iponatremia. In caso di *obesità* dovrebbe essere fatto ogni tentativo di ridurne il grado.

L'apporto di moderate quantità di *alcool* è concesso, eccetto che quando si sospetti un'eziologia alcoolica della cardiomiopatia, nel qual caso il consumo di alcool va proibito. Sebbene manchino evidenze di supporto, viene suggerita una restrizione del consumo alcoolico a 20-30 g/die.

Il *fumo* dovrebbe essere sempre scoraggiato e certamente anche nei pazienti con scompenso.

#### ***c. Riposo ed esercizio***

**Il decondizionamento muscolare costituisce una possibile causa di alterazioni muscolari metaboliche e di sintomi (fatica) e dovrebbe essere evitato.** Un'attività muscolare di basso livello dovrebbe essere incoraggiata,

**Tabella III.** Lista di argomenti da discutere con il paziente affetto da scompenso cardiaco e con i famigliari.

<b>CONSIGLI GENERALI</b>	
Spiegare cos'è lo scompenso e la ragione dei sintomi	
Cause dello scompenso	
Riconoscimento dei sintomi	dispnea, ortopnea, fatica, edema
Cosa fare alla comparsa dei sintomi	chiedere controllo medico autogestire il diuretico
Autocontrollo quotidiano del peso	rapido aumento (es. > 2Kg in 1-3 gg), incremento del diuretico o controllo medico
Spiegare le basi della terapia	farmacologica non farmacologica (es. chirurgia conservativa, pace maker, defibrillatore impiantabile, ultrafiltrazione, trapianto cardiaco)
Vaccinazione antiinfluenzale	Non obbligatoria, ma consigliabile specie nei pazienti più anziani
Importanza dell'igiene personale	Cura dei denti, della pelle,.....
Abolizione del fumo	
<b>ATTIVITA' FISICA QUOTIDIANA</b>	lavoro hobby esercizio fisico attività sessuale
<b>DIETA</b> (eventualmente con l'aiuto di un dietologo/dietista)	riduzione del peso se necessario riduzione del sodio a 2.5-3 gr/die (= riduzione del sale a 5 gr/die): evitare di aggiungere sale ai cibi in tavola, evitare cibi salati e conservati, evitare latticini evitare eccesso idrico restrizione idrica (nello scompenso severo 1-1.5 l/die) restrizione alcolica (proibizione in caso di cardiomiopatia alcolica)

<b>GRAVIDANZA</b>	rischio materno rischio fetale rischio di trasmissione della malattia contraccezione
<b>VIAGGI</b>	cambiamenti di dieta e clima viaggi in aereo luoghi per vacanze
<b>FARMACI</b>	effetti dose e orario di somministrazione effetti collaterali
<b>IMPORTANZA DELL'ADERENZA ALLE PRESCRIZIONI FARMACOLOGICHE E NON</b>	effetti collaterali, complessità del trattamento, rilevanza ai fini dell'efficacia del trattamento

mentre esercizi strenui o isometrici dovrebbero essere evitati. **Un programma specifico di training fisico deve essere attentamente individualizzato ed eseguito sotto controllo medico.**

In caso di scompenso acuto o di instabilizzazione di scompenso cronico, il riposo costituisce un punto chiave dell'approccio terapeutico. Una volta che il paziente sia in classe NYHA II e III stabile, l'esercizio fisico appropriato e il programma di training fisico possono portare al miglioramento della tolleranza allo sforzo e della qualità di vita; di questo vi sono evidenze documentate<sup>1,2</sup>, mentre incerto rimane l'effetto del training fisico sulla prognosi.

Le raccomandazioni oggi possibili riguardanti l'esercizio fisico sono raccolte nella tabella IV.

**Tabella IV.** Esercizio fisico: attuali raccomandazioni.

1	Esercizio aerobico dinamico (cammino)
2	3-5 volte/settimana per 20-30 minuti
3	Evitare di incoraggiare il riposo (eccetto che in pazienti con scompenso acuto o instabilizzazione di scompenso cronico)

## TERAPIA FARMACOLOGICA

La scelta del trattamento iniziale si basa sulla valutazione della presenza di congestione polmonare e periferica, sull'eziologia e sulla valutazione della disfunzione ventricolare sinistra.

### **a. Diuretici**

*Diuretici dell'ansa, tiazidici e metolazone*

**I diuretici sono essenziali nel trattamento dei sintomi quando è presente un sovraccarico di volume<sup>3</sup>.**

Dovrebbero essere somministrati, se possibile, in associazione con terapia ACE inibitrice. Diuretici dell'ansa, tiazidici e metolazone possono essere utilizzati nei diversi stadi della malattia. Alcuni diuretici dell'ansa sono più efficaci dei tiazidici in termini di diuresi. I tiazidici sono meno efficaci quando la filtrazione glomerulare è inferiore a 30 ml/min, situazione frequente nel paziente con scompenso di grado moderato-severo o anziano. Nello scompenso severo tuttavia, i tiazidici hanno azione sinergica con i diuretici dell'ansa e quindi possono essere utilizzati in associazione<sup>4</sup>. Non è chiaro se questa associazione sia superiore, in termini di efficacia e di incidenza di effetti collaterali, rispetto al solo incremento delle dosi di diuretico dell'ansa.

*Diuretici risparmiatori di potassio*

Esiste una sicura evidenza che l'iperaldosteronismo secondario nello scompenso cardiaco esercita effetti deleteri e nel CONSENSUS elevati livelli plasmatici di aldosterone correlano con una maggiore mortalità<sup>5</sup>. La reale utilità della somministrazione di antialdosteronici (spironolattone, canrenone e canrenoato di potassio) non è ancora definita e bisogna attendere i risultati di uno studio di mortalità in corso (RALES) condotto in pazienti con scompenso cardiaco avanzato già in trattamento convenzionale comprendente ACE inibitori<sup>6</sup>.

L'addizionale effetto diuretico degli antialdosteronici può essere utile in pazienti refrattari o che hanno sviluppato resistenza alla terapia diuretica. L'effetto di risparmio sul potassio non è generalmente necessario durante concomitante trattamento con ACE inibitore. Spironolattone, triamterene, amiloride e canrenoato di K vengono utilizzati per prevenire o trattare un'ipokaliemia indotta dal diuretico.

*Consigli e precauzioni*

Nella tabella V sono riportate le dosi iniziali e le dosi massime comunemente utilizzate nell'impiego clinico dei diuretici.

Nei pazienti anziani è consigliabile iniziare il diuretico con il dosaggio minimo.

Il diuretico è più efficace se dopo la somministrazione il paziente rimane in clinostatismo ancora per un'ora; di questo, ma anche delle attività quotidiane del paziente e del rischio che, per non provare disagio, il paziente salti la somministrazione prescritta, occorre tenere conto quando si consiglia l'orario di somministrazione del farmaco. Questo poi può essere prescritto in un'unica o in più somministrazioni. Dovrebbe essere evitata l'assunzione contemporanea di diuretico e ACE inibitore, soprattutto in caso di ipotensione arteriosa.

**Tabella V.** Impiego clinico dei diuretici: dosi iniziali e dosi massime comunemente utilizzate

	<b>DOSE INIZIALE mg</b>	<b>DOSE MASSIMA mg</b>	<b>MAGGIORI EFFETTI COLLATERALI</b>
<b>TIAZIDICI</b>			
Idroclorotiazide	25 per una volta/die	50 per una volta/die	ipotensione posturale
Clortalidone	25 per una volta/die	50 per una volta/die	iperuricemia ipokaliemia iperglicemia
<b>DIURETICI DELL'ANSA</b>			
Furosemide	12.5- 50 per una volta/die	250 per 2 volte die	
Bumetanide	0.5-1 per una volta/die	10 per una volta/die	
Acido etacrinico	50 per una volta/die	200 per 2 volte die	
<b>METOLAZONE</b>	2.5 *	10 per una volta/die	
<b>RISPARMIATORI DI K+</b>			
Spironolattone	25 per una volta/die	100 per 2 volte/ die	ipokaliemia ginecomastia
Triamterene**	50 per una volta/die	100 per 2 volte /die	iponatremia
Amiloride**	5 per una volta/die	40 per una volta/die	
Canrenoato di K	50 per una volta/die	200 per una volta/die	

\* inizialmente dato come singola dose test

\*\* non in commercio in Italia; se non in associazione

È molto importante evitare diuresi eccessive, se si inizia o si sta aumentando il dosaggio dell'ACE inibitore. Un aumento di azotemia, particolarmente se sproporzionato al livello di creatinina, effetto collaterale di una elevata dose di diuretico, è usualmente corretto dalla riduzione della dose del diuretico, e non è necessariamente un'indicazione alla riduzione o sospensione dell'ACE inibitore. L'ipopotassiemia, maggiore effetto collaterale del diuretico non risparmiatore di potassio, può essere ridotta dal contemporaneo uso di ACE inibitore. Un'iperkaliemia può manifestarsi durante trattamento con diuretici risparmiatori di potassio e ACE inibitore. Va ricordato al paziente di controllare frequentemente il dato (ogni 3 gg finché non si raggiungono i dosaggi stabili di diuretico e di eventuale ACE inibitore) e poi ogni 2-3 mesi. I supplementi orali di potassio non si sono dimostrati efficaci nel prevenire l'ipopotassiemia e sono raramente sufficienti a correggerla. Il livello di potassio serico dovrebbe essere mantenuto tra 4.5 e 5.0 mEq/l. In caso di ipopotassiemia può essere necessario somministrare in infusione potassio cloridrato in dosi da 20 a 60 mEq/die.

Se vengono usate alte dosi di diuretico è consigliabile controllare anche il livello serico di Mg e, nel caso di ipomagnesemia (< 1.6 mEq/l), può essere utile un'integrazione con supplemento orale. Una volta ottenuta la correzione della ritenzione idrosalina il dosaggio del diuretico dovrebbe essere ridotto al minimo indispensabile, nell'ambito di una flessibilità posologica in rapporto alle necessità. Dovrebbe essere incoraggiata (quando praticabile) l'autogestione della dose di diuretico da parte del paziente, in base all'andamento della sintomatologia e del bilancio idrico.

**Quando si sviluppa resistenza al diuretico è consigliabile l'impiego di diuretici che agiscono su differenti segmenti del nefrone** (tiazidici o metolazone in associazione a diuretico dell'ansa). L'associazione diuretici dell'ansa e metolazone può indurre severe deplezioni di volume e di elettroliti ed è quindi consigliabile uno stretto controllo o un ricovero ospedaliero. Il passaggio dalla terapia diuretica orale alla terapia parenterale può in alcuni casi ripristinare una diuresi efficace<sup>7</sup>.

In caso di reale refrattarietà può essere indispensabile ospedalizzare il paziente per trattamento infusivo con dopamina (1-3 gamma/Kg/min), e/o dobutamina (2-5 gamma/Kg/min), e/o furosemide (infusione continua 1-5 mg/ora, infusione a dosi refratte di 125-250 mg).

#### ***b. Ace inibitori***

**Gli ACE inibitori sono indicati in tutti gli stadi dello scompenso sintomatico dovuto a disfunzione sistolica, indipendentemente dalla presenza o assenza di segni di sovraccarico di volume.** I dati della letteratura indicano che l'ACE inibizione può ritardare lo sviluppo di scompenso nei pazienti asintomatici con disfunzione ventricolare sinistra moderata-severa (frazione di eiezione  $\leq$  40%).

#### *Disfunzione ventricolare sinistra asintomatica*

I pazienti asintomatici con disfunzione ventricolare sinistra moderata-severa otten-

gono benefici effetti da una terapia a lungo termine con ACE inibitore. In differenti studi controllati, SOLVD Prevention, SAVE e TRACE, nei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra (prevalentemente in cardiopatia ischemica/postinfarto) trattati con ACE inibitore rispetto a quelli trattati con placebo l'evoluzione verso lo scompenso manifesto era significativamente rallentata e, limitatamente al SAVE e al TRACE, la mortalità significativamente ridotta<sup>8-10</sup>.

**Questi studi indicano che in pazienti che per qualsiasi eziologia (o post-infarto) hanno una disfunzione ventricolare sinistra sistolica (frazione di eiezione < 40%) e sono asintomatici, la terapia con ACE inibitore offre benefici. Di conseguenza, la funzione ventricolare sinistra dovrebbe essere routinariamente misurata in tutti i pazienti dopo un infarto.**

#### *Scompenso sintomatico*

**Gli ACE inibitori migliorano significativamente i sintomi nei pazienti con scompenso cardiaco moderato e severo.** Inoltre, l'enalapril riduce la mortalità in pazienti con scompenso moderato-severo<sup>5</sup>, e l'effetto è maggiore che con l'associazione idralazina-nitrato<sup>11</sup>. Non vi sono dati sul beneficio in termini di sopravvivenza per il captopril. Nello studio controllato AIRE condotto in pazienti con IMA e scompenso in fase acuta, il ramipril riduce la mortalità, indipendentemente dal precedente trattamento impostato<sup>12</sup>. In aggiunta a questi effetti sulla mortalità, l'ACE inibitore migliora in generale lo stato funzionale del paziente con scompenso nell'80% dei casi. Si osserva un miglioramento della capacità funzionale e una riduzione del numero delle ospedalizzazioni per scompenso o per altre ragioni cardiovascolari<sup>5, 11, 13</sup>.

**Un volta iniziato l'ACE inibitore, se ben tollerato, dovrebbe essere prescritto per un periodo di tempo indefinito, probabilmente per tutta la vita.**

Gli effetti collaterali sono riassunti in Tabella VI.

**Tabella VI.** Effetti collaterali degli ACE inibitori.

Ipotensione
Aumento della concentrazione di creatinina serica
Iperkaliemia
Tosse secca
Vertigine
Angioedema

L'effetto ipotensivo e l'aumento della creatinina serica sono generalmente poco significativi nei pazienti normotesi. Una moderata insufficienza renale e una relati-

vamente bassa pressione arteriosa non rappresentano controindicazioni al trattamento con ACEinibitore. Il rischio aumenta nei pazienti con scompenso severo, in quelli trattati con diuretico ad alta dose, nei pazienti anziani e in quelli con disfunzione renale. Inoltre, le modificazioni della kaliemia sono usualmente modeste. Una lieve iperkaliemia non costituisce una controindicazione. Peraltro, un valore di kaliemia > 5.5 mmol controindica l'inizio del trattamento. I risparmiatori di potassio dovrebbero essere sospesi quando si inizia terapia con ACE inibitore.

Attenzione deve essere posta per escludere la congestione polmonare come causa della tosse, prima di sospendere l'ACE inibitore per questo sintomo.

#### *Come condurre la terapia con ACE inibitore*

Fino a quando ulteriori studi clinici controllati, specificatamente disegnati (es. ATLAS, NETWORK, ACHIEVE) verranno conclusi, deve essere prescritta la massima dose tollerata. Le dosi dimostratesi efficaci nei vari trials e le dosi di mantenimento raccomandate nelle schede tecniche delle industrie farmaceutiche produttrici sono riportate rispettivamente nelle tabelle VII e VIII. **Tutti gli ACE inibitori hanno la potenzialità di essere efficaci nel trattamento dello scompenso cardiaco, allo stato attuale nessun particolare ACE inibitore è raccomandabile rispetto agli altri.** Solo l'enalapril si è dimostrato efficace nel ridurre la mortalità dello scompenso sintomatico<sup>3</sup>, mentre numerosi altri ACE inibitori hanno dimostrato l'efficacia nel migliorare la sintomatologia e la tolleranza all'esercizio. **Nelle forme avanzate di scompenso, con ipotensione arteriosa e insufficienza renale secondaria, dovrebbe essere preferito l'impiego a dosi refratte di un ACE inibitore a breve emivita, quale il captopril, per la maggiore maneggevolezza e la minore interferenza sui meccanismi regolatori della funzione renale<sup>14</sup>.**

**Tabella VII.** Dosi di ACE inibitore efficaci nei vari trials.

TRIAL	FARMACO	Dose target	Dose media giornaliera
<b>Studi sui sintomi e sulla tolleranza allo sforzo</b>			
Captopril-digoxin Multicenter Research Group <sup>15</sup>	captopril	100 mg 3 volte/die	221 mg
Cleland et al <sup>16</sup>	captopril	50 mg × 3 volte/die	93.75 mg
Cleland et al <sup>17</sup>	enalapril	40 mg × 1 volte/die	26.5 mg
Creager et al <sup>18</sup>	enalapril	20 mg × 2 volte/die	23.6 mg
<b>Studi di mortalità</b>			
CONSENSUS <sup>5</sup>	enalapril	20 mg × 2 volte/die	18.4 mg
V-HeFT II <sup>11</sup>	enalapril	10 mg × 2 volte/die	15 mg
SOLVD <sup>13</sup>	enalapril	10 mg × 2 volte/die	6.6 mg
SAVE <sup>9</sup>	captopril	50 mg × 3 volte/die (nel 79% dei pazienti è stata raggiunta la dose target)	(non nota)

**Tabella VIII.** Dosi di mantenimento raccomandate (scheda tecnica).

<b>FARMACO</b>	<b>DOSE DI MANTENIMENTO</b>
Benazapril *	10 mg/die
Captopril	25 mg 2 o 3 volte/die
Cilazapril *	2.5-5 mg/die
Delapril	15-60 mg/die
Enalapril	20 mg/die, 10 mg 2 volte/die
Fosinopril *	10-40 mg/die
Lisinopril	5-20 mg/die
Perindopril *	4-8 mg/die
Quinapril	5 o 10 mg 2 volte/die
Ramipril	1.25-10 mg/die
Trandolapril	2-4 mg/die

\* unica indicazione sulla scheda tecnica: ipertensione arteriosa. In questo caso è consigliabile iniziare con dosi pari alla metà della dose più bassa raccomandata.

Particolare attenzione va posta ai pazienti con ipotensione sistolica. Coloro che hanno una pressione arteriosa sistolica < 100 mmHg dovrebbero iniziare il trattamento sotto controllo specialistico. Pressioni ≤ 90 mmHg sono accettabili se il paziente è asintomatico.

Per evitare l'iperkaliemia, ogni diuretico risparmiatore di potassio dovrebbe essere sospeso prima di iniziare l'ACE inibitore.

Il diuretico risparmiatore di potassio può essere ripristinato solo se persiste ipokaliemia nonostante la massima dose tollerata di ACE inibitore e in questo caso la kaliemia andrà strettamente controllata.

Nella tabella IX sono raccolti alcuni consigli pratici per l'utilizzo dell'ACE inibitore

**Tabella IX.** Consigli pratici per l'utilizzo dell'ACE inibitore.

<b>INIZIO DEL TRATTAMENTO CON ACE INIBITORE</b>
<b>QUANDO:</b> Diagnosi di disfunzione sistolica, sintomatica o asintomatica Esami ematochimici normali Pressione arteriosa sistolica > 90 mmHg Assenza di sicure controindicazioni (stenosi bilaterale dell'arteria renale, insufficienza renale grave, neutropenia persistente, gravidanza) Assenza di condizioni che consiglino l'inizio del trattamento in ospedale (vedi dopo)
<b>INFORMARE IL PAZIENTE:</b> - sugli effetti voluti e collaterali del farmaco, - sul fatto che il miglioramento sarà graduale e completo solo dopo alcune settimane di trattamento, - come comportarsi in caso di disidratazione (diarrea, sudorazione profusa in clima caldo: ridurre il diuretico), - come comportarsi in caso di ipotensione sintomatica (riduzione del diuretico e, se necessario, temporanea riduzione della posologia dell'ACE inibitore),

*Continua*

Continua Tab. IX

- tranquillizzare sull'evenienza della tosse (quasi mai realmente disturbante da necessitare la sospensione del farmaco, spesso temporanea) e della riduzione del gusto,
- di evitare uso incontrollato di antinfiammatori non steroidei (FANS).

**COME:**

Dosare con attenzione eventuali supplementazioni di K<sup>+</sup> e di diuretici risparmiatori di potassio (l'ACE inibitore ha effetto antialdosteronico)  
Iniziare con una bassa dose (es Captopril 6.25 mg, Enalapril 2.5 mg), e controllare il paziente per circa 2 ore, almeno in caso di pressione arteriosa sistolica <100 mmHg e/o frazione di eiezione ventricolare sinistra < 35%.  
Proseguire aggiustamento posologico scalare a partire da 6-8 ore dopo la prima dose  
Nei pazienti > 75 anni iniziare con basso dosaggio, eventualmente in monodose  
Durante aggiustamento posologico controllare particolarmente la pressione arteriosa, la funzionalità renale e gli elettroliti  
Rivedere il paziente entro una settimana, se possibile contattarlo telefonicamente entro le prime 48 ore per verificare assenza di vertigini.  
Arrivare, in minimo 2-3 settimane, alla massima dose tollerata, oppure, in assenza di sintomi o di alterazioni ematochimiche (creatinina che incrementa di almeno 0.5 mg/dl, potassio > 5.5 mEq/l) ai dosaggi indicati dai grandi trials (vedi tabella VII).  
Una pressione arteriosa sistolica di 90 mmHg, se non associata a sintomi, può essere considerata accettabile.  
In caso di occorrenza di ipotensione la dose va ridotta, insieme a quella del diuretico in caso di ipovolemia sospetta; riduzione o sospensione di eventuale vasodilatatore. Successivamente deve essere fatto un nuovo tentativo di aumento della dose dell'ACE inibitore. In caso di innalzamento della creatininemia superiore al 30% del valore basale, sospendere eventuale aspirina (sostituire se indispensabile con antiaggreganti non FANS) o FANS, ridurre il diuretico, e, se non sufficiente, ridurre sino alla sospensione l'ACE inibitore.  
Se in euolemia, la dose di ACE inibitore non è ancora tollerata, va ridotta o istituita altra scelta (idralazina + nitrato)  
Nei pazienti che rimangono sintomatici alle massime dosi indicate, che sono ben tollerate, si può tentare un ulteriore incremento di posologia (es: enalapril 20 mg per 2 volte / die oppure captopril 100 mg per 3 volte die), o l'aggiunta di nitrato o di nitrato + idralazina.  
Evitare associazioni con FANS (per effetto inibitore sulle bradichinine)  
Nei pazienti che a due tentativi di introduzione dell'ACE inibitore si dimostrano intolleranti, si consiglia trattamento con associazione nitrato + idralazina, o con betabloccante  
Durante terapia cronica consigliabile controllo funzione renale (creatininemia, elettroliti serici) ogni 6-12 mesi

**CONDIZIONI CHE CONSIGLIANO L'INIZIO DEL TRATTAMENTO CON ACE INIBITORE IN REGIME OSPEDALIERO**

NYHA IV  
Dose di furosemide > 80 mg/die o equivalenti  
PAs ≤ 90 mmHg  
Iponatremia (Na < 130 mEq/l)  
Iperpotassiemia (> 5.5 MEq/l)  
Possibile stato ipovolemico  
Presenza di disfunzione renale (creatininemia > 3 mg/ml; o clearance creatinina < 30 ml/min)  
Diabete mellito severo con associata malattia renale  
N.B. Con un prudente schema di dosaggio e uno stretto follow up, quasi tutti i pazienti arrivano a tollerare l'ACE inibitore. L'effettiva intolleranza al trattamento costituisce un marker prognostico negativo<sup>19</sup>

### ***c. Glicosidi cardiaci***

Digossina, acetildigossina e beta-metildigossina sono i glicosidi cardiaci più frequentemente usati, hanno identici effetti farmacodinamici, ma differenti profili farmacocinetici. L'eliminazione della digossina è renale. La digitossina, meno frequentemente usata, ha la caratteristica di una eliminazione epatica e di una lunga emivita che richiede una specifica esperienza per il suo impiego clinico. Quando le concentrazioni plasmatiche sono nel range di normalità, i segni e sintomi di intossicazione sono estremamente rari.

#### *Indicazioni*

**I glicosidi cardiaci sono specificamente indicati per ogni grado di scompenso sintomatico da disfunzione sistolica.** Nelle disfunzioni asintomatiche associate a fibrillazione atriale possono essere utilizzati per il controllo della frequenza cardiaca, sebbene non sia chiaro se in queste circostanze siano superiori all'amiodarone, ai betabloccanti, o ad altre opzioni (es. calcioantagonisti come diltiazem o verapamil). I glicosidi digitalici, associati ai diuretici e ACE inibitori, sono utili nei pazienti sintomatici in classe NYHA III o IV, se lo scompenso è dovuto a disfunzione sistolica, anche se in ritmo sinusale. La digossina si è mostrata efficace nel migliorare i sintomi e la capacità funzionale nei pazienti con o senza concomitante terapia ACE inibitrice, particolarmente in quelli più severamente compromessi<sup>20, 21</sup>. Nel Captopril-Digoxin Multicenter Study i pazienti trattati con digossina dimostravano un significativo incremento della frazione di eiezione ventricolare sinistra e avevano un minor numero di ospedalizzazioni per scompenso rispetto a quelli trattati con placebo<sup>15</sup>. Il meccanismo d'azione principale potrebbe essere correlato ad una diminuzione dell'attività simpatica<sup>22</sup>.

Non è ancora noto se il beneficio è presente anche per gradi minori di scompenso in ritmo sinusale, o nei pazienti diventati asintomatici con ACE inibitori e diuretici.

L'incertezza sull'utilizzo dei glicosidi digitalici deriva soprattutto dalla mancanza di dati sui loro effetti sulla mortalità. I risultati di uno studio controllato con placebo su 7788 pazienti riguardante gli effetti della digossina sulla mortalità (DIG-Digitalis Investigator Group) sono stati presentati in occasione delle Sessioni Scientifiche 1996 dell'American College of Cardiology, ma non ancora pubblicati. In un periodo medio di follow up di 52 mesi si è registrata una riduzione significativa ( $p < 0.0001$ ) di un end-point combinato di tutte le cause di morte od ospedalizzazione.

**Controindicazioni all'uso dei glicosidi digitalici sono la bradicardia (per esempio blocchi AV II o III grado, sick sinus syndrome, sindrome del seno carotideo), la sindrome di WPW, l'ipokaliemia, l'ipercalcemia.**

Le dosi raccomandate sono riportate in tabella X.

Il controllo periodico della funzione renale è necessario:

- 1) durante l'ottimizzazione del dosaggio
- 2) quando la creatininemia è  $> 1.5$  mg/dl
- 3) quando la funzione renale si modifica durante il trattamento

**Tabella X.** Dosi raccomandate, per i glicosidi cardiaci più frequentemente utilizzati.

<p><b>Digossina:</b> L'usuale dose giornaliera è 0.25-0.375 mg se la creatinina serica è normale. Nel trattamento di condizioni croniche non è necessaria dose d'attacco; nelle situazioni più acute la dose d'attacco di 1 mg e.v. può essere somministrata in un periodo di 2 ore.</p> <p><b>Acetildigossina:</b> usuale dose giornaliera di 0.2 mg.</p> <p><b>Beta-metildigossina:</b> usuale dose giornaliera di 0.2 mg. Dose d'attacco e.v. di 0.4 mg in 2 ore.</p> <p>La dose deve essere individualizzata in base a peso corporeo, età e funzione renale. Nell'insufficienza renale le dosi giornaliere dovrebbero essere conseguentemente ridotte. Non esiste razionale per una sospensione periodica settimanale della digossina.</p> <p>La determinazione della digossinemia è raccomandata: 1. nell'anziano (vedi sezione dedicata), 2. nell'insufficienza renale, 3. quando vi è il sospetto di scarsa aderenza alle prescrizioni da parte del paziente, 4. nel caso di sovradosaggio, 5. durante trattamento associativo con amiodarone.</p>
---

4) quando si instauri una terapia che può modificare la funzione renale (es. diuretici, prostaglandine e altri vasodilatatori).

In tabella XI sono riportate alcune considerazioni pratiche relative al trattamento con glicosidi digitali.

**Tabella XI.** Considerazioni pratiche relative al trattamento con glicosidi cardiaci.

<b>Dose di carico</b>	generalmente non necessaria	
<b>Dose di inizio</b>	digossina 0.25 mg/die digossina 0.125 mg/die	funzionalità renale normale se: - disfunzione renale - anziano - ridotta superficie corporea
<b>Steady-state</b>	1 settimana 2-3 settimane	funzionalità renale normale se disfunzione renale
<b>Controllo tossicità</b>	allo steady-state	sintomi ECG Digossinemia Elettroliti Azotemia Creatininemia
<b>Controllo digossinemia</b>	se: - lo scompenso peggiora - la funzionalità renale peggiora - ulteriori farmaci che interferiscono sulla digossinemia vengono introdotti (vedi dopo) - è associato amiodarone - sintomi di tossicità (es: confusione, nausea, anoressia, disturbi visivi)	

*Continua*

Continua Tab. XI

<b>Range terapeutico</b>	0.7 - 2 ng/mL	
<b>Sospendere se:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- digossinemia &gt; 2.5 ng/mL</li> <li>- significativa disfunzione renale</li> <li>- sintomi di tossicità</li> <li>- tachi- o bradiaritmie</li> <li>- significative anomalie di conduzione</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Es. tachisistolia atriale, tachicardia ventricolare bidirezionale</li> <li>bradicardia sintomatica</li> <li>BAV II°, III° grado</li> <li>BAV di alto grado in FA</li> </ul>
<b>Farmaci che innalzano la digossinemia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>chinidina</li> <li>verapamil</li> <li>amiloride</li> <li>triamterene</li> <li>spironolattone</li> <li>amiodarone</li> <li>antibiotici</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>che prevengono l'inattivazione batterica intestinale</li> </ul>
<b>Farmaci che riducono l'assorbimento gastrointestinale della digossina</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>colestiramina</li> <li>antimicrobici</li> <li>antiacidi</li> <li>dieta ricca di crusca</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>neomicina</li> <li>allontanare l'orario di somministrazione dall'antiacido</li> <li>allontanare la somministrazione dai pasti</li> </ul>
<b>Farmaci che aumentano l'eliminazione della digossina</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>idralazina</li> <li>nitroprussiato</li> </ul>	

#### **d. Vasodilatatori**

I vasodilatatori sono di utilità nel trattamento di alcune condizioni di scompenso cardiaco.

*Idralazina e isosorbide dinitrato*

**Costituiscono una possibile alternativa per i pazienti in cui l'ACE inibitore sia controindicato o non tollerato.** Dosi giornaliere di idralazina (media 200 mg, massima 300 mg) in associazione a isosorbide dinitrato (dose media 100 mg, massima 160 mg), aggiunte a glicosidi digitalici e diuretici, sono efficaci nel ridurre la mortalità dei pazienti con scompenso cardiaco cronico<sup>23</sup>. A queste dosi inoltre la terapia vasodilatatrice migliora la tolleranza allo sforzo e la funzione ventricolare sinistra più dell'enalapril (V-HeFT II). Gli effetti dell'associazione di idralazina e

nitrato all'ACE inibitore non sono noti. Vi è evidenza che l'effetto benefico, in termini di tolleranza allo sforzo, miglioramento della frazione di eiezione e del profilo emodinamico, può essere ottenuto utilizzando i soli nitrati<sup>24,27</sup>. **I vasodilatatori sono indicati anche come terapia aggiuntiva, nei casi in cui il paziente rimanga severamente sintomatico al massimo dosaggio di ACE inibitore tollerato, particolarmente se persiste ipertensione o se vi è severa insufficienza mitralica.** Il nitrato da solo, è specificatamente indicato per il trattamento di eventuale angina concomitante. Il nitrato, in forma sublinguale o spray, può essere utilmente somministrato all'insorgenza di crisi dispnoica, come sintomatico transitorio, o come preventivo in situazioni note.

Una precoce tachifilassi ai nitrati si può sviluppare utilizzando somministrazioni frequenti (ogni 4-6 ore); l'entità del fenomeno può essere ridotta con intervalli di 8 o 12 ore, o con dosi scalari<sup>28,29</sup>.

In tabella XII sono riportate alcune considerazioni pratiche sul trattamento con vasodilatatori.

**Tabella XII.** Alcune considerazioni pratiche sul trattamento con vasodilatatori.

	<b>IDRALAZINA</b>	<b>ISOSORBIDE DINTRATO</b>
<b>DOSE INIZIALE</b>	25 mg per 3 volte/die	20 mg per 3 volte/die *
<b>DOSE INIZIALE SE PAs &lt; 100</b> o se anziano, o se severo scompenso	10 mg per 3 volte/die	10 mg per 3 volte/die *
<b>DOSE MEDIA USATA NEL V-HeFT II</b>	200 mg die	100 mg die *
<b>EFFETTI COLLATERALI</b>	cefalea nausea vertigine palpitazioni lupus congestione nasale azione Na-ritentiva angina pectoris	cefalea palpitazione

\* orari di somministrazione che tengano conto dell'effettuazione di "finestra"

### *Calcioantagonisti*

**I calcioantagonisti sono farmaci non raccomandati nel trattamento dello scompenso cardiaco da disfunzione sistolica.** Quelli di seconda generazione possono essere indicati per una concomitante ipertensione arteriosa già in trattamento con vasodilatatori come l'idralazina. Inoltre, i calcioantagonisti di seconda generazione possono essere utili nel caso di ischemia miocardica non sufficientemente controllata dai nitrati e non trattabile con procedure di rivascularizzazione. Il rischio di peggioramento dello scompenso è presente anche con i farmaci dell'ultima generazione<sup>30</sup>. Uno studio clinico controllato con la felodipina

in aggiunta all'ACE inibitore (V-HeFT III), sembra indicare, dai risultati preliminari, l'assenza di effetti negativi su morbilità e mortalità nei pazienti trattati con il farmaco, e, nonostante una significativa riduzione dei livelli di ANP, un mancato miglioramento della tolleranza allo sforzo<sup>31</sup>. I risultati preliminari di uno studio prospettico randomizzato sull'amlodipina (PRAISE) mostrano un effetto favorevole del farmaco sulla sopravvivenza dei soli pazienti con genesi non ischemica dello scompenso<sup>32</sup>.

### ***e. Betabloccanti***

L'impiego dei betabloccanti nello scompenso cardiaco è stato a lungo oggetto di controversie. I meccanismi ipotizzati attraverso cui i betabloccanti possono esprimere effetti favorevoli includono un blocco dose-dipendente del tono simpatico attivato, una riduzione della frequenza cardiaca, e possibile up-regulation del sistema recettoriale beta-adrenergico. I primi studi, non controllati, condotti in Svezia negli anni settanta suggerivano un effetto benefico del metoprololo nella cardiomiopatia dilatativa<sup>33, 34</sup>. Il metoprololo induceva effetti positivi dal punto di vista clinico ed emodinamico mentre la sospensione determinava un deterioramento sintomatologico. Studi successivi, controllati ma di piccole dimensioni e breve durata, hanno prodotto risultati contrastanti<sup>35-37</sup>. Più recentemente i betabloccanti sono stati valutati a lungo termine in studi clinici controllati e di dimensioni adeguate. Il metoprololo nella cardiomiopatia dilatativa (MDC-Trial) ha significativamente ridotto la sintomatologia, aumentato la frazione di eiezione ventricolare sinistra e la tolleranza allo sforzo massimale<sup>38</sup>. Nebivololo e bucindololo, ad attività vasodilatatrice associata all'azione betabloccante, hanno indotto rispetto al placebo un significativo miglioramento della funzione ventricolare sinistra a lungo termine<sup>39-41</sup>. Il carvedilolo, farmaco beta bloccante selettivamente selettivo, vasodilatatore con proprietà bloccante i recettori alfa 1 adrenergici, ed effetto antiossidante e antiproliferativo, si è dimostrato efficace in studi clinici controllati, nel migliorare la funzione ventricolare sinistra, i sintomi, la tolleranza all'esercizio sottomassimale, in pazienti con scompenso cardiaco di diversa eziologia e vari gradi di severità<sup>42-44</sup>. Inoltre recenti trial suggeriscono effetti positivi dei betabloccanti su morbilità e mortalità. Il metoprololo (MDC) ha ridotto nei pazienti con cardiomiopatia dilatativa il rischio combinato di morte e necessità di trapianto cardiaco<sup>38</sup>. Il bisoprololo (CIBIS) ha indotto una riduzione significativa nel numero di ospedalizzazioni per scompenso, mentre non ha ridotto significativamente la mortalità nell'intero gruppo ma solo nei pazienti con eziologia non ischemica<sup>45</sup>. Recentemente il pooling di studi clinici su end-point surrogati condotti negli Stati Uniti in un totale di oltre 1000 pazienti ha dimostrato che il carvedilolo è in grado di ridurre significativamente la mortalità (- 67%): l'effetto del trattamento è stato osservato in un ampio spettro di eziologia e di gravità dello scompenso e si associa a una significativa riduzione del rischio di ospedalizzazione per causa cardiaca<sup>46</sup>. Anche nello studio randomizzato e controllato Australia-New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group (ANZ) si è registrato dopo 18 mesi nel gruppo trattato con carvedilolo una riduzione del rischio di morte pari al 24%, non statisticamente significativa, mentre

il rischio combinato di morte e di eventi cardiovascolari maggiori si è ridotto del 41% (Sharpe N. Comunicazione orale, American Heart Association 68th Scientific Sessions, Anaheim, California 13-15 Novembre 1995). La tendenza attuale è verso un utilizzo più precoce ed esteso dei betabloccanti nello scompenso cardiaco. Studi ulteriori sulla mortalità sono in corso di svolgimento o di progettazione.

**Allo stato attuale possono essere candidati all'uso del betabloccante i pazienti affetti da scompenso cardiaco sintomatico, in classe funzionale NYHA II-IV, che siano stabili in terapia con digitale, diuretici e ACE inibitori.** Non è ancora possibile predire quali siano i pazienti che possono beneficiare di questo trattamento, peraltro i pazienti tachicardici hanno una maggiore probabilità di miglioramento<sup>47</sup>. Bisogna ricordare che tutti i betabloccanti possono determinare eccessiva bradicardia, allungare il tempo di conduzione AV, indurre depressione miocardica e provocare un peggioramento dello scompenso. In assenza di specifiche controindicazioni, la terapia betabloccante dovrebbe essere iniziata e attentamente condotta con gradualità incrementi di posologia sotto stretto controllo specialistico.

Le norme di avvio al trattamento con i tre farmaci più utilizzati (bisoprololo, carvedilolo e metoprololo) vengono riportate nella tabella XIII.

#### **f. Agenti dopaminergici**

##### *Uso parenterale*

La dopamina trova indicazione in caso di aggravamento di pazienti con scompenso cardiaco refrattario ad una terapia orale individualizzata ottimale. Nelle condizioni di bassa portata la dopamina a bassa dose (1-3 gamma/kg/min) migliora il flusso renale, a dosi più elevate (5-10 gamma/kg/min) può migliorare la portata cardiaca e aumentare la pressione arteriosa. La dopamina trova specifica indicazione in caso di insufficienza renale, ridotta risposta alla terapia diuretica e ipotensione arteriosa.

##### *Uso orale*

Il solo dopaminergico orale esistente è l'ibopamina. Gli effetti favorevoli della terapia cronica con ibopamina sui sintomi, capacità funzionale e qualità di vita sono stati dimostrati in molti studi<sup>48-50</sup>. L'ibopamina non si è dimostrata chiaramente superiore alla digossina nel trattamento dello scompenso lieve-moderato, come risulta dai dati del DIMT trial<sup>49</sup>. Nei pazienti che non tollerano l'ACE inibitore l'ibopamina sembra costituire una valida alternativa nelle forme lievi-moderate di scompenso, in base ai risultati del PRIME I sul miglioramento dei sintomi, della tolleranza allo sforzo e del quadro neuroendocrinale<sup>51</sup>. Nel PRIME II, studio di mortalità controllato con placebo e prematuramente interrotto, si è mostrato un incremento significativo di mortalità nei pazienti randomizzati a ibopamina<sup>52</sup>.

#### **g. Agenti beta-agonisti**

Tra i beta-agonisti la dobutamina è il farmaco di maggiore utilizzo. La dobutamina

**Tabella XIII.** Titolazione del bisoprololo, carvedilolo e metoprololo.

	<b>BISOPROLOLO</b>	<b>carvedilolo</b>	<b>metoprololo</b>
<b>Dose di inizio (per 2-7 gg)</b>	1.25 mg/die	3.125 mg per 2 volte/die	5 mg x 2 volte/die
<b>Se tollerata la dose di inizio, proseguire con:</b>	2.5 mg/die per 2 settimane 3.75 mg/die per 2 settimane 5 mg/die (dose max)	6.25 mg per 2 volte die per 2 settimane 12.5 mg per 2 volte die per 2 settimane 25 mg per 2 volte die (dose max/die 50 mg, o 75 mg se peso corporeo > 75 Kg)	5 mg x 3 volte die per una settimana 10 mg per 3 volte die per una settimana 25 mg per 2 volte die per una settimana 25 mg per 3 volte die per una settimana 50 mg per 2 volte die per una settimana 50 mg per 3 volte die (dose max)
<b>Criteri per non iniziare la titolazione dopo la dose di inizio o per fermarla:</b>	FC < 50 bpm PAs < 90 mmHg BAV ≥ II° grado comparsa di sintomi:  comparsa di segni:	idem idem idem tosse in clinostatismo dispnea a riposo astenia marcata congestione polmonare congestione periferica	idem idem idem
<b>Miglioramenti</b>	dopo almeno 3 mesi	dopo almeno 3 mesi	dopo almeno 3 mesi

ha un effetto predominante betal-agonista e associata attività beta-adrenergica. Clinicamente determina un aumento di portata cardiaca, riduzione delle pressioni di riempimento ventricolare e delle resistenze vascolari periferiche, e dell'entità di eventuale rigurgito mitralico. Grazie a tali effetti emodinamici si ottiene spesso un miglioramento dei sintomi e dello stato di ritenzione idro-salina refrattaria. Basse dosi di dobutamina (2-5 gamma/kg/min) sono generalmente sufficienti. Dosi più alte (> 5 gamma/kg/min) possono produrre tachicardia, aritmie ventricolari, ipokaliemia e ischemia miocardica, per cui si consiglia monitorizzazione ecgrafica. Dopo alcuni giorni di trattamento, può svilupparsi attenuazione degli effetti, come risultato di ridotta responsività beta-recettoriale, con necessità di aumentare, se possibile, il dosaggio. Occasionalmente miglioramenti sintomatologici sono possibili con l'infusione a lungo termine, in maniera continua o intermittente, di basse dosi di dobutamina. L'utilizzo intermittente della dobutamina può essere utile nello svezzamento del paziente dalla terapia infusiva continua, anche se i reali benefici, in termini di efficacia e di sicurezza, di questa condotta terapeutica non sono ancora dimostrati.

### ***b. Inibitori della fosfodiesterasi***

Questi farmaci aumentano la contrattilità (effetto su cAMP cardiaco) e inducono vasodilatazione periferica (effetto su cAMP vascolare), e quindi sono considerati inodilatatori.

I farmaci utilizzabili per uso parenterale danno beneficio emodinamico a breve termine e possono essere utili nel trattamento delle instabilizzazioni gravi. Gli inibitori della fosfodiesterasi disponibili, esclusivamente per uso parenterale, sono amrinone e enoximone. L'amrinone può essere somministrato con dose di attacco 0.75 mg/kg, seguita da dose di mantenimento di 5-10 gamma/kg/min (non diluire in glucosata; usare via di somministrazione diversa per furosemide e.v.), mentre l'enoximone a dose di attacco  $\leq 3$  mg/kg (in una o due ore) e di mantenimento di 5-20 gamma/kg/min in infusione continua, oppure a dosi intermittenti ( $\leq 3$  mg/kg ogni 6 ore). È consigliabile monitoraggio ecgrafico durante tali trattamenti, per il possibile effetto aritmogeno, e nel caso dell'amrinone somministrato per periodi superiori alle 72 ore, monitoraggio dell'emocromo (rischio di trombocitopenia). Può essere necessario inizialmente associarli con beta-agonisti, specie se vi è ipotensione arteriosa. Infusioni continue fino a 3 settimane o infusioni intermittenti sono state suggerite come utili nel bridge al trapianto.

**Eccetto che per i glicosidi cardiaci tutti gli agenti inotropi positivi devono essere riservati al trattamento dello scompenso refrattario, in fase di instabilizzazione.**

### ***i. Antiaritmici***

**Nei pazienti con fibrillazione atriale è fondamentale un efficace controllo della frequenza ventricolare, a questo scopo possono essere necessari più farmaci, quali digossina, amiodarone, betabloccante, o, come seconda scelta calcioantagonisti (diltiazem, verapamil).** Occasionalmente può essere necessaria un'ablazione o una modificazione transcateretere del nodo A-V per ottenere un adeguato controllo di una frequenza ventricolare media altrimenti eccessivamente elevata. Una fibrillazione atriale di recente insorgenza può peggiorare lo stato di compenso. **È consigliabile un tentativo di cardioversione in caso di fibrillazione atriale di recente insorgenza o di durata incerta ma non antica (< 1 anno). Se il paziente non è già in trattamento anticoagulante è necessario che questo trattamento venga condotto a dosi efficaci (INR 2-3) per almeno 3 settimane prima, e protratto per almeno 4 settimane dopo la cardioversione.** L'esame ecocardiografico transesofageo può essere utile per ridurre il tempo di attesa precarioversione<sup>53</sup>.

**Per quanto riguarda le aritmie ventricolari, molto frequenti nello scompenso cardiaco, l'uso degli antiaritmici dovrebbe essere limitato al trattamento delle forme sintomatiche, non essendoci sicura eviden-**

**za di un effetto favorevole per le forme asintomatiche**<sup>54</sup>. I pazienti con sintomi riferibili ad aritmie ventricolari, bradiaritmie, sincope o sopravvissuti ad arresto cardiaco, dovrebbero essere indirizzati ad una specifica valutazione aritmologica.

**L'uso empirico dei farmaci antiaritmici della classe I dovrebbe essere evitato per possibili effetti proaritmici e negativi sui sintomi, l'emodinamica e la prognosi del paziente con scompenso cardiaco cronico**<sup>55</sup>. Non vi sono allo stato attuale evidenze per l'uso dei betabloccanti e calcio antagonisti nel trattamento delle aritmie ventricolari nello scompenso cardiaco.

### *Amiodarone*

L'amiodarone è utile per il trattamento delle più frequenti aritmie sopraventricolari e ventricolari. Può convertire a ritmo sinusale una fibrillazione atriale insorta in pazienti con scompenso, o aumentare la probabilità di successo di una cardioversione elettrica, senza rilevanti effetti inotropi negativi; **l'amiodarone per quanto sopraesposto è il trattamento di scelta della fibrillazione atriale nei pazienti con scompenso cardiaco**. Non vi è ancora sicura evidenza che l'uso profilattico dell'amiodarone nelle aritmie ventricolari non sostenute sia benefico. Il rischio degli effetti collaterali, come iper o ipotiroidismo, epatite, fibrosi polmonare e neuropatia deve essere valutato contro i potenziali effetti positivi del farmaco, anche se la bassa dose usualmente impiegata (100-200 mg die) riduce di molto il rischio.

L'amiodarone nel GESICA, studio multicentrico randomizzato nello scompenso cardiaco severo, riduce significativamente la mortalità globale mentre nel CHF-STAT, studio multicentrico in doppio cieco randomizzato controllato con placebo in pazienti con scompenso di varia gravità, la riduzione di mortalità si correla con un miglioramento della funzione ventricolare sinistra e si verifica nei soli pazienti con cardiomiopatia non ischemica<sup>56-58</sup>. Altri studi sono in corso per chiarire il ruolo dell'amiodarone anche in confronto con il defibrillatore impiantabile.

## ***1. Anticoagulanti e antiaggreganti***

### *Aspirina*

Nella maggior parte dei paesi europei l'aspirina è ampiamente usata nei pazienti con malattia coronarica, causa più frequente di scompenso. **Non vi sono evidenze relative ad un effetto positivo dell'aspirina sulla sopravvivenza dei pazienti con scompenso cardiaco**. Vi sono alcune perplessità circa il possibile effetto negativo dell'associazione aspirina - ACE inibitore, che derivano dai risultati del SOLVD nel quale tra i pazienti in trattamento con aspirina, gli effetti benefici dell'ACE inibitore sulla mortalità, non quelli sulla morbilità, sembravano ridotti<sup>59</sup>. In nessun altro trial sugli effetti dell'ACE inibitore sulla mortalità nello scompenso sono riportati risultati relativi all'interazione farmacologica. Tale interazione farmacologica non è stata confermata da altri studi come l'AIRE, il GISSI-3 e l'ISIS-4<sup>12, 60, 61</sup>. Le basi teoriche sui cui poggia un'ipotesi di interazione negativa sono relative

all'efficacia dell'aspirina nell'inibire le prostaglandine; nei pazienti con scompenso cardiaco cronico, specie se grave, le prostaglandine ad azione vasodilatatrice (es. prostacicline) giocano un ruolo tra i meccanismi di omeostasi vascolare. I risultati degli studi condotti sull'associazione farmacologica sono contrastanti e inconclusivi<sup>62</sup>.

**L'utilizzo dell'aspirina rimane quindi discrezionale. In caso di sviluppo di insufficienza renale in paziente trattato con ACE inibitore ed aspirina, quest'ultima va sospesa.**

**L'uso di farmaci antiaggreganti in alternativa all'aspirina nello scompenso cardiaco è da ritenersi empirico.**

#### *Anticoagulanti orali*

L'ipotesi che gli anticoagulanti orali riducano il rischio di embolismo nello scompenso cardiaco cronico non è stata ancora accertata. Recenti dati dai trials indicano come frequente il problema dell'embolismo: in una analisi dei maggiori studi un'incidenza di tromboembolismo arterioso varia da 0.9 a 5.5 eventi/100 pazienti-anno<sup>63</sup>. Gli anticoagulanti sono farmaci di scelta nei pazienti con scompenso se in fibrillazione atriale, o se presente storia di pregresso embolismo (sistemico o polmonare), o se presente trombo endocavitario. **Pur in assenza di sicure evidenze, è consigliabile l'utilizzo degli anticoagulanti nei pazienti con spiccata cardiomegalia e depressa frazione d'eiezione ventricolare sinistra (< 20-25%), anche se in ritmo sinusale.**

**L'anticoagulante deve essere somministrato ad un dosaggio che porti il tempo di protrombina a 1.2-1.8 volte l'ISI di ciascun laboratorio (INR 2.0-3.0), salvo indicazione diversa dettata dalla malattia di base<sup>64,65</sup>.** In pazienti con pregresso embolismo documentato il range di INR dovrebbe essere mantenuto tra 2 e 3.9<sup>66</sup>.

#### *Eparine*

**L'eparina sottocutanea è usata come profilassi per le trombosi venose profonde in pazienti con scompenso allettati per breve tempo, mentre l'anticoagulante è da preferire nel trattamento a lungo termine<sup>67</sup>.**

L'eparina e.v. può essere indicata in pazienti ad alto rischio di eventi embolici, come la fibrillazione atriale acuta con atrio o ventricolo sinistro dilatati. Se il paziente con scompenso sta ricevendo terapia diuretica aggressiva, o è immobilizzato, dovrebbe essere considerata una profilassi con eparina.

#### ***m. Ossigeno terapia***

L'ossigeno terapia costituisce una parte essenziale del trattamento dell'edema polmonare acuto, riducendo l'ipossiemia arteriosa e la vasocostrizione polmonare. L'emogasanalisi va attentamente e ripetutamente controllata in pazienti con coesistente malattia polmonare. L'ossigeno terapia può aumentare la capacità d'esercizio e ridurre la dispnea da sforzo nel paziente con scompenso cronico. A oggi peraltro, l'ossigeno terapia a lungo

termine non ha trovato applicazione nello scompenso cronico, mentre nei pazienti con cuore polmonare cronico ha dimostrato effetti favorevoli sulla sopravvivenza<sup>68,69</sup>.

#### ***n. Farmaci da evitare o usare con cautela***

**I seguenti farmaci dovrebbero essere usati con cautela o, se possibile evitati, quando prescritti in pazienti che assumono un concomitante trattamento per scompenso cardiaco:**

1. Farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) (tabella IX)
2. Antiaritmici di classe I (pag. 216)
3. Calcio-antagonisti (verapamil, diltiazem, derivati diidropiridinici di prima generazione) (pag. 212)
4. Antidepressivi triciclici
5. Corticosteroidi
6. Litio (?)
7. Aspirina (pag. 217)

## **DEVICE E CHIRURGIA**

### ***a. Ultrafiltrazione***

L'ultrafiltrazione è stata impiegata in pazienti con quadro di edema polmonare e di scompenso congestizio refrattario.

La procedura è in grado di risolvere in modo efficace l'edema polmonare e la ritenzione cronica di liquidi in caso di effettiva refrattarietà al trattamento farmacologico. Ciò è particolarmente evidente nei quadri di scompenso congestizio severo e perdurante qualora l'edema, associato ad una persistente iponatremia da diluizione ( $\text{Na}^+ < 130$  mEq/dl) renda progressivamente inefficace l'azione dei diuretici natriuretici più potenti; **in questo caso l'ultrafiltrazione è la metodica di scelta per sottrarre l'eccesso di acqua libera che condiziona il sovraccarico idrico dell'organismo**<sup>70</sup>.

L'impiego del sistema veno-venoso, rispetto al sistema artero-venoso, sembra da preferire nel caso di pazienti con severa bassa portata cardiocircolatoria, in cui sottrazioni di fluidi relativamente ampie possono risultare mal tollerate sotto il profilo emodinamico. In questo caso è opportuno procedere con piccole sottrazioni orarie (100 ml/ora) durante sedute protrate, badando anche al ripristino dell'equilibrio oncotico, particolarmente nei soggetti cachettici.

La procedura deve, nei limiti del possibile, salvaguardare la funzione renale e, in caso si manifesti un quadro di ipotensione arteriosa, è opportuna l'introduzione di un adeguato supporto catecolaminico. L'efficacia del trattamento può consentire il ripristino dell'emuntorio renale e della risposta al diuretico<sup>71</sup>. Nella maggior parte dei pazienti con grave insufficienza di pompa l'efficacia è temporanea, tuttavia l'ultrafiltrazione può essere considerata come un utile supporto per guadagnare tempo in attesa del trapianto di cuore.

### ***b. Pacemakers***

I Pacemakers possono avere un impiego basato su un diverso razionale, in relazione a differenti condizioni fisiopatologiche. Nello scompenso cardiaco l'impiego del pacemaker può essere utile per correggere una frequenza cardiaca inappropriatamente bassa e per ottimizzare l'intervallo atrio ventricolare (AV) al fine d'incrementare la portata cardiaca. In studi retrospettivi è stata riportata in pazienti con scompenso cardiaco e blocco AV persistente di grado maggiore o di malattia del nodo seno atriale, una più bassa morbilità ed una maggior sopravvivenza dopo impianto di pace maker<sup>72, 73</sup>. Il modo di stimolazione dipende dal ritmo dell'atrio, ma qualora si ritiene indicato l'impianto di pacemaker, la sequenza AV, per quanto possibile, dovrebbe essere mantenuta, poichè il vantaggio sulla sopravvivenza può essere incrementato ulteriormente dalla stimolazione bicamerale. La presenza di un inadeguato cronotropismo degli atri può costituire, in alcuni casi, una indicazione all'impianto di un pacemaker in grado di modificare la risposta della frequenza. Ciò deve consentire, in diverse condizioni di lavoro muscolare, una risposta para-fisiologica della frequenza cardiaca che è meglio tollerata in soggetti senza una marcata alterazione della fase diastolica, è opportuna inoltre una documentazione dell'efficacia del provvedimento mediante valutazione emodinamica da lavoro e/o valutazione funzionale con misurazione diretta del consumo di O<sub>2</sub>. L'intervallo AV può essere critico in pazienti con severo scompenso cardiaco, poichè l'emodinamica può variare modestamente in rapporto alla durata di questo intervallo. Benchè l'efficacia del pacemaker DDD con un breve intervallo AV appaia promettente, questo concetto deve essere ancora validato, particolarmente in rapporto all'effetto sulla sopravvivenza. Sebbene il meccanismo di morte improvvisa in una percentuale significativa di pazienti con grave scompenso cardiaco, possa essere una bradiaritmia, spesso concomitante ad un quadro di iperkaliemia iatrogena<sup>74</sup>, non esistono sicuri marker per identificare i pazienti a rischio. **Allo stato attuale, in assenza di bradiaritmie documentate e sintomatiche, l'utilizzo profilattico del pacemaker non trova indicazione nello scompenso cardiaco.**

### ***c. Cardiovertitore/defibrillatore impiantabile (ICD) e procedure anti aritmiche di ablazione elettrica.***

Nonostante la provata efficacia dell'ICD nel risolvere aritmie ventricolari minacciose non vi è evidenza che questa procedura migliori la sopravvivenza a lungo termine dei pazienti con scompenso cardiaco.

**Per i pazienti con grave scompenso cardiaco e gravi aritmie ventricolari l'impianto di ICD dovrebbe essere considerato solo come soluzione "ponte" al trapianto cardiaco.**

In caso di scompenso cardiaco lieve o comunque con prognosi relativamente buona l'ICD, impiegato sotto il controllo dello specialista, può essere un efficace presidio nel trattamento delle aritmie ventricolari ipercinetiche<sup>75</sup>.

Queste procedure possono trovare spazio applicativo in soggetti con disfunzione ventricolare anche severa con un'accettabile stabilità clinico-emodinamica, in con-

dizioni di ritmo sinusale ed in cui la comparsa di una tachiaritmia ventricolare, unicamente sostenuta da un circuito di rientro, precipita un quadro di scompenso ingravescente. In questi casi deve essere preventivamente accertato che la terapia con antiaritmici risulti inefficace o mal tollerata per la disfunzione di pompa.

#### ***d. Rivascolarizzazione miocardica***

La rivascolarizzazione miocardica in pazienti con scompenso cardiaco di origine ischemica continua a guadagnare consenso dopo la scoperta che disfunzione ventricolare cronica non significa necessariamente danno cellulare permanente o irreversibile. Il miocardio cronicamente ipoperfuso o stordito può rimanere recuperabile anche se ipo o acinetico. Questo tipo di disfunzione viene definita come miocardio "ibernato"<sup>76</sup>.

**Attualmente non vi sono studi controllati sull'efficacia della rivascolarizzazione in pazienti con scompenso cardiaco, senza angina pectoris.** I dati in letteratura riguardanti la rivascolarizzazione di soggetti con cardiomiopatia ischemica sono scarsi e, se valutati globalmente, essi dimostrano una percentuale del 15-20% di mortalità perioperatoria con sopravvivenza a 3 anni di circa il 72%<sup>77</sup>. La dimostrazione di miocardio vitale e/o di riserva contrattile rimane essenziale per consentire di prevedere un buon esito della procedura. È tutt'ora oggetto di speculazione la distinzione tra miocardio vitale e miocardio funzionalmente recuperabile, in ciò gioca un ruolo verosimilmente determinante il rimodellamento della camera ventricolare in rapporto alla dilatazione presente ed alla quota di fibrosi coesistente con il tessuto miocardico. Secondo alcuni autori la rivascolarizzazione in caso di marcata dilatazione ventricolare, pur in presenza di miocardio vitale, è sostanzialmente infruttuosa<sup>78</sup>.

#### ***e. Trapianto cardiaco***

Il trapianto cardiaco è ormai un trattamento accettato per la terapia dello scompenso cardiaco terminale in grado di migliorare significativamente, in soggetti selezionati opportunamente, la sopravvivenza, la capacità funzionale, la qualità di vita ed il ritorno all'attività lavorativa a confronto di quanto consentito con il trattamento medico convenzionale<sup>79</sup>. È da notare che in pazienti con grave scompenso cardiaco, con stabile risposta alla terapia medica anche in classe funzionale avanzata, ma senza segni di progressione verso lo scompenso intrattabile non è documentabile un sicuro guadagno sulla qualità di vita e sulla capacità funzionale, mentre questo è certamente dimostrato per pazienti con un quadro di scompenso intrattabile. I risultati più recenti evidenziano una sopravvivenza a 5 anni dell'80% e, nei programmi con i migliori risultati, il ritorno all'attività lavorativa a tempo pieno o parziale o alla ricerca di impiego in circa i 2/3 degli operati dopo un anno. Peraltro circa il 40% dei pazienti posti in lista di attesa nei Centri afferenti al Nord Italia Trapiant muoiono prima di giungere all'intervento<sup>80</sup>.

**Dovrebbero essere considerati candidati al trapianto i pazienti con grave scompenso cardiaco senza possibilità di cure alternative. In**

**questa decisione dovrebbero essere presi in considerazione indici predittivi di scarsa sopravvivenza<sup>81</sup>. Nessun parametro clinico o funzionale è di per sè un indice soddisfacente della prognosi. La prognosi è principalmente vincolata all'andamento clinico, che si esprime attraverso indici diversi, particolarmente a quelli collegati alla persistenza ed alla gravità dei sintomi con una ridotta capacità funzionale in rapporto all'età, dopo che la terapia convenzionale è stata correttamente instaurata e seguita.** È opportuno sottolineare che nei soggetti con scompenso cardiaco di varia gravità non è accettabile l'indicazione al trapianto cardiaco al fine di prevenire la morte improvvisa, nonostante che essa costituisca una percentuale variabile dal 30 al 50% delle cause di morte. È essenziale che il paziente sia consapevole e determinato a sottoporsi ad un provvedimento medico chirurgico complesso e che sia dotato di un carattere emotivamente stabile per affrontare con positività gli imprevisti possibili prima e dopo il trapianto. Le controindicazioni al trapianto sono elencate nella tabella XIV.

**Tabella XIV.** Controindicazioni al trapianto cardiaco.

- |   |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- Età avanzata</li> <li>- Storia o presenza di abuso di alcool/droghe</li> <li>- Inadeguata cooperazione da parte del paziente</li> <li>- Psicopatie croniche non controllabili</li> <li>- Neoplasie curate con follow-up &lt; 5 aa.</li> <li>- Malattie sistemiche con coinvolgimento multiorgano</li> <li>- Infezioni non controllate</li> <li>- Severa insufficienza renale</li> <li>- Insufficienza epatica irreversibile</li> <li>- Severa obesità</li> <li>- Severa osteoporosi</li> <li>- Ipertensione arteriosa polmonare irreversibile (resistenze vascolari polmonari indicizzate &gt; 6 Unità Wood/m<sup>2</sup>)</li> <li>- Recente tromboembolia polmonare</li> <li>- Malattie polmonari parenchimali irreversibili</li> <li>- Diverticolosi attiva o diverticolite</li> <li>- Ulcera peptica non guarita</li> <li>- Qualsiasi malattia coesistente con cattiva prognosi</li> </ul> |
|---|

## **STRATEGIE TERAPEUTICHE NELLO SCOMPENSO CARDIACO CRONICO DA DISFUNZIONE SISTOLICA**

Prima di iniziare il trattamento la diagnosi di scompenso deve essere confermata (vedi sezione relativa).

## PREVENZIONE DELLO SCOMPENSO CARDIACO

La prevenzione dello scompenso cardiaco va attuata secondo le seguenti direttive:

1. Prevenire le possibili cause future di danno miocardico (es: trattamento dell'infarto miocardico, dell'ipertensione e dei fattori di rischio sostituzione valvolare e cause di miocardiopatia)
2. Rimuovere, se possibile, le cause della disfunzione ventricolare
3. Modulare la progressione da disfunzione ventricolare asintomatica a scompenso
  - a. minimizzando il danno miocardico (es trombolisi)
  - b. ACE inibitore, betabloccante, aspirina, ipocolesterolemizzanti, riducono l'incidenza di recidive infartuali
  - c. ACE inibitore può essere usato per prevenire il remodelling ventricolare. Altri farmaci non sono stati ancora studiati in questo settore

## TRATTAMENTO DELLO SCOMPENSO CARDIACO

Durante ogni stadio dello scompenso, inclusa la fase asintomatica preclinica, il primo gradino è costituito dalla rimozione dei fattori precipitanti.

### **Disfunzione ventricolare sinistra asintomatica**

**Il trattamento con ACE inibitore è raccomandato nei pazienti con ridotta funzione sistolica, documentata all'ecocardiogramma o alla scintigrafia.** Una riduzione del 35-40% del livello inferiore di frazione di eiezione ventricolare sinistra per la tecnica utilizzata dovrebbe già costituire un'indicazione ad iniziare il trattamento. In generale, più bassa è la frazione d'eiezione maggiore il rischio di sviluppare scompenso. **I glicosidici cardiaci sono da prescrivere nei pazienti con fibrillazione atriale, quando è anche suggerito trattamento anticoagulante.**

L'ACE inibitore ritarda la progressione in scompenso sintomatico ed un suo effetto favorevole sulla prognosi è stato dimostrato nei pazienti con disfunzione ventricolare postinfartuale<sup>9, 10</sup>. L'utilizzo del betabloccante in alcuni pazienti è possibile, presenta ancora alcune aree di incertezza e viene discusso nella sezione 7.

### **Disfunzione ventricolare sinistra sintomatica (scompenso cardiaco in classe funzionale NYHA II e disfunzione sistolica)**

#### ***Senza segni di ritenzione idrica: ACE inibitore***

Se dopo 4-6 settimane di trattamento con ACE inibitore non vi è effetto sicuro, aggiungere diuretico.

#### ***Con segni di ritenzione idrica: diuretico in associazione a ACE inibitore.***

Quando l'ACE inibitore è iniziato insieme al diuretico, o subito dopo al diuretico, bisogna controllare l'aggiustamento posologico dell'ACE inibitore. Quando si è otte-

nuto il miglioramento sintomatico (es scomparsa della ritenzione idrica) la dose del diuretico può essere ridotta, ma la dose ottimale dell'ACE inibitore va mantenuta. Il diuretico risparmiatore di potassio è da aggiungere solo in caso di ipokaliemia persistente. Per evitare iperkaliemia, i diuretici risparmiatori di potassio vanno sospesi prima di iniziare l'ACE inibitore. **I pazienti in ritmo sinusale e che siano migliorati con il trattamento glicosidico, passando da uno scompenso severo ad uno scompenso lieve, dovrebbero continuare la terapia con glicosidi cardiaci.**

## SCOMPENSO CARDIACO SEVERO

**La terapia di mantenimento dello scompenso cardiaco severo (classe NYHA III-IV) consiste nell'impiego di diuretici, ACE inibitori e glicosidi cardiaci.**

I diuretici dell'ansa vengono impiegati a dosi crescenti secondo necessità, ed in associazione ai tiazidici nei casi più severi. Lo spironolattone può essere aggiunto per potenziare la risposta diuretica, sotto stretto controllo dei livelli plasmatici di potassio. Il rischio di iponatremia dovrebbe sempre essere tenuto presente.

I glicosidi cardiaci fanno parte del regime terapeutico in tutti questi pazienti, a meno che non siano presenti delle controindicazioni.

**Una terapia aggiuntiva con una combinazione di idralazina e nitrati dovrebbe essere considerata nei pazienti in cui una adeguata terapia con ACE inibitore non sia possibile, a causa degli effetti collaterali, o nei pazienti che non migliorano in maniera ritenuta adeguata, nonostante il regime terapeutico con diuretici, glicosidi cardiaci e ACE inibitore. In alcuni pazienti con tachicardia possono essere iniziati i betabloccanti a piccola dose, con successivi graduali incrementi di posologia sotto stretta sorveglianza medico specialistica (vedi sezione 7).**

## SCOMPENSO CARDIACO IN AGGRAVAMENTO

**In generale il trattamento delle fasi di aggravamento consiste in una stabilizzazione clinica ed emodinamica, nel tentativo di riconoscimento di eventuali fattori precipitanti reversibili e nella ottimizzazione della terapia a lungo termine.** La diagnosi della cardiopatia responsabile dello scompenso è in genere già nota e i fattori precipitanti possono essere ricercati con l'anamnesi, l'esame clinico, l'elettrocardiogramma, l'ecocardiogramma, la radiografia del torace ed appropriati esami di laboratorio.

Nella tabella XV sono riportate le più frequenti cause di aggravamento dello scompenso cardiaco.

**Tabella XV.** Cause di aggravamento dello scompenso cardiaco.

<p><b>Cause cardiache</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Progressione della cardiopatia di base</li><li>- Tachiaritmie sopraventricolari (fibrillazione atriale, flutter atriale, o di altro genere) o ventricolari (tachicardia ventricolare)</li><li>- Bradicardia (disfunzione sinusale, blocchi atrio-ventricolari di grado avanzato)</li><li>- Comparsa o aggravamento di rigurgiti valvolari (mitralico o tricuspidalico)</li><li>- Ischemia miocardica o infarto miocardico (frequentemente asintomatici)</li></ul> <p><b>Cause non cardiache</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Non compliance al regime terapeutico prescritto</li><li>- Recenti variazioni del regime terapeutico farmacologico (es. antiaritmici, betabloccanti, verapamil, diltiazem, FANS)</li><li>- Sviluppo di tolleranza ai farmaci (nitroderivati, idralazina, alfabloccanti)</li><li>- Tossicosi esogene (alcolismo, tossicodipendenze)</li><li>- Disfunzione renale (eccessivo uso di diuretici)</li><li>- Infezioni acute (batteriche, virali)</li><li>- Complicanze emboliche (polmonari, sistemiche)</li><li>- Disfunzioni tiroidee (amiodarone)</li><li>- Anemia (sanguinamenti occulti)</li><li>- Neoplasie occulte</li><li>- Diabete mellito scompensato</li><li>- Ipertensione arteriosa non adeguatamente controllata</li></ul>
--

Nella tabella XVI sono riportati i suggerimenti pratici di comportamento ragionato per individuare i più frequenti fattori precipitanti un'instabilizzazione dello scompenso cardiaco.

Le manifestazioni cliniche sono espressione di un sovraccarico di volume, di elevate pressioni di riempimento ventricolare e di una ridotta gettata cardiaca.

In caso di sintomatologia lieve o moderata il paziente può essere trattato efficacemente con diuretici, per via orale o endovenosa, e re-istituzione o impostazione di una terapia orale ottimizzata a lungo termine.

Nella maggioranza dei casi non è indispensabile l'ospedalizzazione e il problema può essere gestito e risolto con poche ore di osservazione in ambulatorio o in pronto soccorso. L'ospedalizzazione può essere necessaria in caso di fattori precipitanti come un infarto miocardico acuto, o di condizioni concomitanti a rischio, come ipokaliemia marcata, aritmie sintomatiche, insufficienza renale ecc..

**L'ospedalizzazione, preferibilmente in unità di terapia intensiva o semi-intensiva, è generalmente necessaria in caso di sintomatologia moderata o severa.** L'intervento terapeutico deve essere rapido e finalizzato ad ottenere un miglioramento e una stabilizzazione emodinamica. Un'attenta anamnesi e un esame obiettivo clinico sono in genere sufficienti per iniziare una terapia.

È necessario posizionare un catetere venoso a permanenza, eseguire gli esami ematochimici essenziali (emocromo, elettroliti, creatinemia, azotemia, bilirubinemia, transaminasi seriche), ed iniziare ossigenoterapia. Il supporto farmacologico cardiovascolare deve essere somministrato per via venosa.

**Tabella XVI.** Suggestioni pratici di comportamento ragionato per individuare i più frequenti fattori precipitanti un'instabilizzazione dello scompenso cardiaco.

COME CERCARE	COSA CERCARE	COSA SOSPETTARE
Anamnesi prossima	<ul style="list-style-type: none"> <li>- inadeguato introito di liquidi</li> <li>- eccessiva attività fisica</li> <li>- stress psichico</li> <li>- febbre:</li> <li style="padding-left: 20px;">tosse, catarro</li> <li style="padding-left: 20px;">disuria</li> <li>- comparsa o aggravamento di angina</li> <li>- palpitazioni</li> <li>- dolore toracico, emoftoe</li> <li>- sintomi e segni di embolismo periferico</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- scarsa compliance</li> <li>- infezione polmonare</li> <li>- cistite</li> <li>- ischemia miocardica</li> <li>- aritmie (più frequentemente sopraventricolari)</li> <li>- embolia polmonare</li> <li>- embolismo periferico</li> </ul>
Anamnesi remota	<ul style="list-style-type: none"> <li>- positiva per ipertensione arteriosa</li> <li>- positiva per diabete</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- inadeguato controllo press.</li> <li>- scompenso metabolico</li> </ul>
Anamnesi farmacologica	<ul style="list-style-type: none"> <li>- es. amiodarone: distiroidismo</li> <li>- es. diuretici: disionia, ipovolemia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- instabilizzazione clinica iatrogena</li> </ul>
Esami ematochimici	<ul style="list-style-type: none"> <li>- es. aumento azotemia &gt; aumento di creatininemia</li> <li>- es. aumento azotemia &lt; aumento di creatininemia</li> <li>- es. anemia</li> <li>- es. leucocitosi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- instabilizzazione clinica iatrogena</li> <li>- insufficienza renale</li> <li>- anemizzazione</li> <li>- infezione</li> </ul>
ECG	<ul style="list-style-type: none"> <li>- tachiaritmie sopraventricolari</li> <li>- bradicardie o blocchi AV</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- aritmie</li> </ul>

I diuretici, principalmente furosemide, sono usati a dosi varie secondo lo stato di congestione e la risposta indotta. I nitrati vengono somministrati per infusione continua iniziando con dosi di 0.1-0.3 mcg/kg/min, mentre nei pazienti che non rispondono ai nitrati, con rigurgiti valvolari massivi, o con ipertensione arteriosa può essere impiegato il nitroprussiato di sodio<sup>82</sup>. La dose iniziale è di 0.1 mcg/kg/min e può essere incrementata progressivamente in base alle necessità, per ottenere un miglioramento delle condizioni cliniche ed emodinamiche del paziente. La dose non deve essere aumentata se pressione arteriosa sistemica < 85-90 mm Hg o inadeguata perfusione degli organi vitali. Per quanto riguarda dopamina, dobutamina ed inibitori della fosfodiesterasi si rimanda alla sezione 4.II dove vi è una trattazione specifica.

**Nella maggioranza dei casi il paziente può essere stabilizzato con interventi appropriati e un controllo clinico al letto frequente ed**

**intermittente. Dovrebbe essere considerata la possibilità di posizionare un catetere per termodiluizione in arteria polmonare per un monitoraggio emodinamico quando l'andamento clinico è in peggioramento, sono impiegate alte dosi di nitrati o di nitroprussiato, sono necessarie dopamina e/o dobutamina per mantenere adeguatamente pressione arteriosa sistemica e perfusione periferica.** Una volta che si è ottenuto un miglioramento dei sintomi e si è raggiunta una stabilizzazione clinica ed emodinamica per almeno 24 ore, si può tentare uno svezzamento dalla terapia endovenosa con una progressiva riduzione, sino alla sospensione, dei farmaci cardiovascolari, mentre viene reintrodotta una terapia orale ottimizzata da somministrarsi a lungo termine.

## **SCOMPENSO CARDIACO TERMINALE**

**In aggiunta alle terapie indicate nelle sezioni I-III, nello scompenso cardiaco terminale (pazienti che rimangono in classe NYHA IV nonostante un trattamento ottimale e una diagnosi corretta) può essere usato un supporto inotropo, eventualmente in varie associazioni su base empirica (agonisti beta-adrenergici endovenosi e/o agonisti dopaminergici e/o agenti inibitori delle fosfodiesterasi). Il supporto inotropo in questa particolare condizione viene generalmente preso in considerazione come ponte al trapianto ed al di fuori di questa indicazione la prescrizione di questo tipo di agenti farmacologici è discutibile.** Gli oppiacei possono essere usati per ridurre la sintomatologia nei pazienti terminali. Gli oppiacei devono essere impiegati con prudenza nei casi con insufficienza respiratoria cronica e con acidosi respiratoria o metabolica per la possibilità di drastiche riduzioni del pH sistemico da deficit ventilatorio. I supporti non farmacologici includono l'ultrafiltrazione in casi selezionati e il cuore artificiale o la contropulsazione aortica, anche in questi casi come ponte al trapianto cardiaco. Nei pazienti idonei, con scompenso cardiaco intrattabile nonostante l'impiego di ogni presidio terapeutico disponibile, può essere preso in considerazione il trapianto cardiaco.

## **ARGOMENTI SPECIFICI**

### **TRATTAMENTO DELLO SCOMPENSO CARDIACO NELL'ANZIANO**

#### ***Disfunzione sistolica***

Nell'anziano (età  $\geq 75$  anni) con disfunzione sistolica l'approccio terapeutico in relazione alla scelta dei farmaci è sostanzialmente identico a quello dello scompenso cardiaco di pazienti più giovani (Tab. XVII). Elementi caratteristici da tenere presenti

in questi soggetti sono: aumento della rigidità miocardica, invecchiamento del tessuto miocardico, diminuzione della funzione recettoriale, modificazioni della funzione cardiovascolare a riposo e sotto sforzo, stato della funzione renale e neuroendocrina, tipo di vita sedentario, mancanza di allenamento e riduzione della massa scheletrica, cambiamenti nelle abitudini nutrizionali determinanti una riduzione dell'apporto di potassio e di magnesio, presenza di malattie concomitanti e farmaci, non compliance alla terapia. Inoltre va sottolineato che le proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche di un gran numero di farmaci cardiovascolari potrebbero risultare marcatamente alterate nell'anziano, sia per la riduzione fisiologica della funzione renale che per la riduzione del volume di distribuzione conseguente alla riduzione di massa scheletrica.

**Tabella XVII.** Approccio terapeutico nel paziente anziano con disfunzione sistolica e scompenso cardiaco.

- Diminuzione dell'apporto di sodio (1-3 g/die)
- Diuretici: evitare diuresi massicce con prima dose, iniziare con tiazidici (se filtrato glomerulare > 30 ml/min) e, qualora si manifesti ipokaliemia, aggiungere diuretici risparmiatori di potassio, preferibilmente spironolattone a basso dosaggio (es. 25 mg). Se la risposta è inadeguata, passare a diuretici dell'ansa associati a diuretici risparmiatori di potassio. Se la risposta è ancora inadeguata, utilizzare tiazidici e diuretici risparmiatori di potassio; col persistere di ipokaliemia, invece di incrementare la monoterapia, aumentare la posologia dello spironolattone (50-75 mg).
- Digossina con dosaggio proporzionato al livello medio/basso di digossinemia.
- ACE inibitore: titolazione a basso dosaggio, preferibilmente in ospedale o sotto attento controllo medico.
- Se la terapia risulta ulteriormente insufficiente, persiste sintomatologia e il paziente non è ipoteso, somministrare agenti vasodilatatori.
- Evitare l'uso dei farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS).

### ***Terapia diuretica nell'anziano***

Il ridotto assorbimento e la rallentata escrezione dei tiazidici e dei diuretici dell'ansa può portare ad un effetto ritardato e ad un'azione ridotta, quindi il paziente potrebbe richiedere un maggior dosaggio; attenzione d'altro canto ad evitare una diuresi massiccia perchè il rischio di ipovolemia è maggiore nell'anziano a causa di una disfunzione recettoriale e concomitante disfunzione diastolica.

I diuretici risparmiatori di potassio, come l'amiloride/triamterene, potassio carenoato e spironolattone presentano un'eliminazione ritardata.

Nell'anziano potrebbero verificarsi contemporaneamente ipokaliemia e ipomagnesiemia. Un'iperkaliemia potrebbe essere presente in pazienti trattati con una associazione di diuretici risparmiatori di potassio, ACE inibitori e farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS).

### ***Glicosidi cardiaci***

Il paziente anziano potrebbe essere più sensibile agli effetti collaterali della digossina.

Allo steady state l'emivita media della digossina aumenta di circa due volte in pazienti di età compresa tra i 70 e 90 anni. La dose iniziale consigliata è di 0.125 mg al giorno.

I livelli di digossina nel sangue devono essere controllati frequentemente e mantenuti nella gamma bassa e medio/bassa (digossinemia tra i 0,7 e 1,2 ng/ml).

### ***ACE inibitori***

Gli ACE inibitori sono efficaci e sono in genere ben tollerati nei pazienti anziani. Durante l'inizio del trattamento, a basso dosaggio, lenta titolazione, devono essere tenuti sotto controllo la pressione arteriosa, la funzione renale ed i livelli di kaliemia.

### ***Vasodilatatori***

Poichè i pazienti anziani fanno ricorso al meccanismo di Starling, i vasodilatatori prevalentemente venosi, come i nitrati, che alterano il precarico, devono essere somministrati con prudenza e andrebbero preferiti gli agenti di tipo bilanciato (idralazina-isosorbide dinitrato) o i vasodilatatori arteriosi. Esistono pochi dati concernenti l'efficacia e la sicurezza dei vasodilatatori nel paziente anziano affetto da scompenso cardiaco. Poichè la pressione arteriosa è spesso bassa nell'anziano, i vasodilatatori devono essere usati con prudenza.

## **SCOMPENSO CARDIACO CON DISFUNZIONE DIASTOLICA PREVALENTE**

### *L'approccio terapeutico nel paziente affetto da scompenso cardiaco con prevalente disfunzione diastolica*

Le sperimentazioni cliniche forniscono dati insufficienti a formulare linee guida su come trattare la disfunzione diastolica.

Gli approcci suggeriti includono:

1. Escludere e trattare appropriatamente, se possibile, le condizioni fisiopatologiche che provocano o aggravano i sintomi di scompenso cardiaco da disfunzione diastolica: ischemia, ipertensione arteriosa, ipertrofia miocardica, costrizione miocardica/pericardica.
2. Uso cauto di diuretici e nitrati per potenziale effetto negativo su eccessiva riduzione del precarico.
3. Mantenere una frequenza cardiaca relativamente bassa, per consentire una diastole prolungata, evitare tachiaritmie, ripristinare quando possibile il ritmo sinusale.

Il trattamento anticoagulante e antiaritmico trova le stesse indicazioni nello scompenso cardiaco a disfunzione sistolica o diastolica. Finchè la funzione sistolica è conservata non sono indicati i farmaci inotropi positivi. Possono essere utili, in casi selezionati (per esempio cardiopatia ipertensiva, cardiopatia ischemica), betabloccanti, verapamil, e ACE inibitori.

## **GESTIONE E FOLLOW UP DEL PAZIENTE CON SCOMPENSO CARDIACO**

La gestione più idonea del paziente con scompenso cardiaco cronico passa attraverso l'identificazione della cura a lungo termine come una rete di percorsi, legati all'età del paziente, all'eziologia ed alla gravità della malattia. Questi percorsi dovrebbero essere interconnessi funzionalmente e quindi facilmente transitabili dai pazienti. Perché ciò avvenga è indispensabile creare consenso e interazione fra gli operatori sul territorio e gli ospedalieri.

Si può schematizzare e teorizzare che il percorso del paziente inizi con il riconoscimento dello scompenso e la prima valutazione clinica di gravità; quest'ultima, l'età e l'eziologia guideranno il medico referente nella decisione se avviare o meno il paziente ad una struttura ospedaliera per diagnosi eziologica e valutazione cardiologica. In ospedale verrà quindi impostato il trattamento, specifico se indicato (es. chirurgico) e, in caso di scompenso lieve il paziente verrà avviato nuovamente al medico referente. Il paziente con scompenso moderato/severo completerà direttamente nella struttura ospedaliera l'approccio terapeutico farmacologico, non farmacologico e multidisciplinare.

Nel caso di scompenso refrattario in pazienti candidabili o candidati al trapianto di cuore, si avvierà il percorso verso un ospedale dotato di cardiocirurgia trapiantologica per il trattamento e la conseguente valutazione cardiologica.

Gli interventi di follow up (controllo clinico, controllo dell'efficacia e della tollerabilità della terapia impostata, della aderenza del paziente alle strategie terapeutiche, l'educazione sanitaria e la prevenzione delle instabilizzazioni) sono un preciso compito di entrambe le strutture ospedaliere ed extraospedaliere. Questo compito verrà svolto prevalentemente sul territorio nel caso di scompenso lieve/moderato, con periodici controlli di verifica specialistica in ambiente ospedaliero. Nel caso di scompenso moderato/severo il follow up sarà prevalentemente ospedaliero, e nell'ospedale dotato di cardiocirurgia trapiantologica verrà effettuata la verifica del mantenimento della trapiantabilità e la valutazione per sopraggiunta indicazione al trapianto. La cadenza dei controlli deve essere flessibile, in rapporto alle necessità del singolo paziente.

La modalità di follow up dovrà sempre tenere conto della continuità assistenziale.

Gli interventi potrebbero essere schematizzati come nella tabella XVIII.

Nella tabella XIX sono riportati i criteri in base ai quali formulare il giudizio di stabilità<sup>83</sup>.

Le indicazioni alla ospedalizzazione del paziente con diagnosi sospetta o certa di scompenso cardiaco sono riportate nella tabella XX.

## **STRATIFICAZIONE PROGNOSTICA**

Dalla analisi della letteratura emergono numerosi fattori a significato prognostico nei pazienti affetti da scompenso cardiaco cronico ed i principali sono riassunti nella tabella XXI<sup>84-89</sup>.

**Tabella XVIII.** Interventi durante il follow-up dei pazienti con scompenso cardiaco.

<p><b>A livello del territorio:</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Iniziale riconoscimento dello scompenso e prima valutazione di gravità</li><li>2. Avvio ad una struttura ospedaliera per eventuale accertamento eziologico, se ancora mancante, e per quantificazione clinico-strumentale</li><li>3. Controllo di efficacia, tollerabilità ed effetti collaterali della terapia impostata</li><li>4. Verifica e stimolo dell'aderenza del paziente verso le prescrizioni terapeutiche (farmacologiche e non)</li><li>5. Prevenzione delle cause di instabilizzazione</li><li>6. Verifica della stabilità clinica e precoce riconoscimento di un'instabilizzazione in paziente già noto; riconoscimento del fattore precipitante, se possibile, e, se non si tratta di instabilizzazione grave, suo trattamento</li><li>7. Valutazione di opportunità di avvio ad altro percorso, di tipo valutativo e/o terapeutico.</li></ol> <p><b>A livello ospedaliero:</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Diagnosi eziologica, valutazione clinico-strumentale</li><li>2. Impostazione terapeutica</li><li>3. Monitoraggio di efficacia, tollerabilità e effetti collaterali della terapia nei casi di scompenso cardiaco moderato e severo</li><li>4. Indicazione ad interventi cardiocirurgici conservativi nei pazienti con scompenso lieve e moderato, e nei centri con esperienza specifica, nei pazienti con scompenso grave</li><li>5. Stratificazione prognostica</li><li>6. Valutazione di idoneità a intervento chirurgico sostitutivo d'organo, da effettuarsi nei centri trapianto</li><li>7. Sostegno al paziente e ai suoi familiari da parte di psicologi</li><li>8. Intervento fisioterapico, dall'intervento passivo al letto al ricondizionamento muscolare</li><li>9. Supporto nutrizionale</li><li>10. Educazione sanitaria del paziente e dei suoi familiari</li><li>11. Facile accesso a controllo periodico, ambulatoriale o in regime di ricovero in day hospital, dei pazienti in follow up in collaborazione con il medico referente</li><li>12. Facile accesso al ricovero ospedaliero ogni qual volta sia necessario.</li></ol>
---

**Tabella XIX.** Giudizio di stabilità

Assenza di sintomi di scompenso a riposo
Assenza di peggioramento di tolleranza fisica
Assenza di angina
Assenza di aritmie ventricolari sintomatiche
Esame obiettivo invariato rispetto al precedente controllo
Peso corporeo stabile (variazioni inferiori a 3 Kg)
Pressione sistolica invariata e > 90 mmHg
Creatininemia invariata
Azotemia invariata
Sodiemia > 134 mEq/l
Assenza di effetti collaterali da farmaci

**Tabella XX.** Indicazioni all'ospedalizzazione del paziente con diagnosi sospetta o certa di scompenso cardiaco.

Edema polmonare o dispnea a riposo con ortopnea
Anasarca o severi edemi declivi con segni di grave congestione venosa (turgore giugulare, epatomegalia) e/o oligoanuria
Ipotensione arteriosa (pressione sistolica $\leq$ 80 mm Hg) o sincope
Aritmie minacciose (extrasistolia ventricolare frequente, tachicardia ventricolare)
Evidenza clinica o strumentale di ischemia miocardica
Malattie concomitanti aggravanti lo scompenso
Refrattarietà alla terapia farmacologica orale
Inadeguata assistenza domiciliare

I risultati degli studi riguardanti la prognosi devono tuttavia essere considerati criticamente.

Gli indici prognostici sono stati elaborati mediante analisi per lo più retrospettive, su casistiche spesso numericamente limitate ed eterogenee per periodo di studio, eziologia, gravità dello scompenso, tipo di trattamento farmacologico e durata di follow up. Frequentemente non vengono indicate le variabili cliniche, funzionali ed emodinamiche dei pazienti studiati nè specificato il regime terapeutico. Molti di questi studi non devono essere presi in considerazione in quanto riferiti a periodi in cui non era prevista una standardizzazione del regime terapeutico o antecedenti l'uso routinario di ACE inibitori.

Le metodologie di valutazione statistica sono un altro punto critico e sono ben pochi lavori in cui è stata applicata l'analisi multivariata per il corretto riconoscimento delle variabili a significato prognostico indipendente.

**Le variabili prognostiche risultano spesso differenti da studio a studio e scarsamente correlate le une alle altre. Risulta evidente come le variabili siano dotate di un diverso potere prognostico in rapporto ai diversi stadi di gravità dello scompenso cardiaco ed alle terapie praticate, e quindi non uniformemente valide per tutti i gruppi di pazienti considerati.**

Pur alla luce di queste considerazioni critiche e delle limitazioni inerenti ad una applicazione individuale nel singolo paziente, la stratificazione prognostica nello scompenso cardiaco può essere ottenuta nei vari stadi di gravità della sindrome (scompenso lieve, moderato, severo), facendo riferimento non ad una singola ma ad una serie di variabili prognostiche. Tale valutazione multiparametrica, basata su informazioni che si sono rese disponibili in letteratura in questi ultimi anni, permette una utile e affidabile previsione della prognosi. Nei pazienti affetti da scompenso cardiaco la causa del decesso è rappresentata da scompenso cardiaco progressivo nella maggioranza dei casi, e da morte improvvisa in percentuali variabili tra il 30 ed il 50%. La previsione del tipo di morte è problematica ed in particolare non vi è evidenza sicura riguardo il riconoscimento dei fattori predittivi di morte improvvisa. Per la prognosi del paziente in valutazione per trapianto cardiaco vedi pagina 221.

### ***Fattori di ordine clinico***

In base ai risultati del SOLVD, SAVE e del CONSENSUS II si prospetta una risposta meno efficace alla terapia con ACE inibitori nelle donne rispetto agli uomini<sup>20, 90-92</sup>, mentre sino allo stato attuale il peso della componente razziale non è stato adeguatamente valutato. L'eziologia ischemica dello scompenso cardiaco è risultata associata ad una mortalità maggiore rispetto alle altre eziologie in numerosi studi<sup>87, 93, 94</sup>. In genere un'insorgenza recente della sintomatologia si associa ad elevata probabilità di miglioramento, tuttavia i pazienti che si presentano con un quadro di severo scompenso cardiaco di recente insorgenza secondario a cardiomiopatia dilatativa devono essere trattati con una terapia medica aggressiva e monitorati attentamente in quanto possono avere un andamento rapidamente evolutivo<sup>95</sup>.

### ***Fattori di ordine biochimico***

I markers di attivazione neuroormonale, in particolare i livelli plasmatici di catecolamine<sup>88, 96</sup>, e il peptide natriuretico atriale<sup>88, 97, 98</sup> risultano dotati di significato prognostico, nel senso che maggiore è il grado di attivazione dei sistemi e peggiore il destino dei pazienti con scompenso cardiaco. Tuttavia l'uso dei livelli plasmatici di norepinefrina come indice prognostico è notevolmente limitato dalla grande variabilità di questo parametro, sensibile anche a numerose cause non cardiache. La concentrazione di sodio nel siero, indice indiretto di attivazione del sistema reninaangiotensina, può essere di grande aiuto<sup>99</sup> e così pure le anomalie di parametri di funzionalità epatica quali il livello serico di aspartato transaminasi (ASPT) o di bilirubina<sup>100</sup>.

### ***Fattori di ordine funzionale***

La capacità funzionale del paziente con scompenso cardiaco è direttamente correlata con la prognosi. La classificazione funzionale secondo la New York Heart Association, pur essendo una misura soggettiva della capacità funzionale, permette di individuare con precisione nei pazienti in classe IV (sintomi anche a riposo) il gruppo a mortalità più elevata, mentre esiste una certa sovrapposizione nella prognosi dei pazienti giudicati essere nelle classi NYHA più basse<sup>87, 101</sup>. L'oggettivazione, mediante varie tecniche standardizzate, della capacità di esercizio ha individuato in genere una correlazione tra durata totale di esercizio e mortalità<sup>87</sup>. Il test da sforzo con analisi dei gas respiratori, determinazione del consumo di ossigeno e della soglia anaerobica, costituisce nello scompenso cardiaco una tecnica standardizzata di valutazione funzionale, oggettiva, riproducibile e sicura. Il consumo massimale di ossigeno riflette principalmente il livello di portata cardiaca durante sforzo. La determinazione durante test da sforzo massimale del consumo di ossigeno al picco (VO<sub>2</sub>max) rappresenta una stima della capacità funzionale e della riserva cardiovascolare. Nel paziente con scompenso cardiaco ed in trattamento farmacologico massimale la determinazione del VO<sub>2</sub>max si è dimostrata un eccellente indice prognostico a breve termine, il cui deterioramento precede spesso il deterioramento clinico<sup>102, 105</sup>. **Nel paziente con scompenso avanzato ed in valutazione per il trapianto una VO<sub>2</sub>max**

**inferiore a 14 ml/Kg/min individua un gruppo a prognosi significativamente peggiore**<sup>105</sup>. Tuttavia questo parametro deve essere considerato valido solo se si è raggiunta la soglia anaerobica, ed in questi pazienti un'ischemia; miocardica o aritmie ventricolari possono essere motivo di interruzione precoce dello sforzo. Nell'interpretazione di questo parametro devono essere inoltre tenuti in considerazione quei fattori che ne possono modificare il significato come l'età, il sesso, l'allenamento, le masse muscolari, la motivazione a condurre un test massimale. La misurazione del VO<sub>2</sub>max rappresenta attualmente un utile e affidabile metodo non invasivo per stratificare la prognosi nell'ambito dei pazienti con scompenso cardiaco di grado avanzato e funzione ventricolare severamente depressa.

### ***Fattori di ordine emodinamico***

La funzione ventricolare sinistra è sempre stata ritenuta una delle determinanti prognostiche principali nello scompenso cardiaco. Il parametro di funzione ventricolare comunemente considerato di riferimento è la frazione di eiezione ventricolare sinistra, determinabile in maniera incruenta, e facilmente ripetibile, con metodiche ecocardiografiche o radioisotopiche.

Nei pazienti sintomatici per scompenso cardiaco è stato dimostrato in diversi studi un rapporto inverso tra frazione di eiezione ventricolare sinistra e mortalità<sup>86-88</sup>. Nello studio V-HeFT-I la mortalità annua è risultata pari al 22% nei pazienti con frazione di eiezione inferiore al valore medio di 28% e pari al 13% in quelli con frazione di eiezione superiore al valore medio di 28%<sup>93</sup>. Inoltre in misurazioni seriate, eseguite nell'ambito dello studio V-HeFT, variazioni di almeno 5 punti percentuali nel valore di frazione di eiezione ventricolare sinistra, in senso positivo o negativo, risultano correlate con differenti prognosi<sup>106</sup>.

Ma, quando la popolazione considerata è affetta da forme avanzate di scompenso cardiaco caratterizzate uniformemente da una bassa frazione di eiezione ventricolare sinistra, questo parametro perde la sua capacità prognostica<sup>85, 101, 107</sup>. Nel contesto dello scompenso cardiaco avanzato, in cui la frazione di eiezione del ventricolo sinistro è usualmente inferiore al 20%, le variazioni osservate durante il follow up spesso rientrano nell'ambito dell'errore di determinazione del metodo e risultano scarsamente affidabili come indice di evoluzione negativa o positiva nel singolo paziente. **In base a queste considerazioni nel corso della Conferenza di Bethesda del novembre 1992 gli esperti dell'apposita Task Force sul trapianto cardiaco hanno affermato che la presenza di una frazione di eiezione del ventricolo sinistro inferiore a 20% in pazienti in classe funzionale NYHA III-IV non costituisce di per sé una indicazione adeguata al trapianto**<sup>108</sup>. **Nei pazienti con bassa frazione di eiezione ventricolare sinistra, assumono rilevanza prognostica i parametri correlati alla funzione ventricolare destra, in particolare la frazione di eiezione ventricolare destra**<sup>85, 109, 110</sup>.

Il profilo emodinamico derivabile dal cateterismo del cuore destro permette una stratificazione prognostica di grande utilità nei pazienti con scompenso cardiaco di grado avanzato.

In questo tipo di paziente, caratterizzato in genere da una frazione di eiezione ventricolare sinistra marcatamente ridotta, ci si deve aspettare una prognosi peggiore nel caso siano presenti elevate pressioni di riempimento ventricolare, ridotta portata cardiaca ed elevate resistenze vascolari sistemiche<sup>84, 85, 88</sup>. Secondo alcuni l'accuratezza prognostica degli indici emodinamici aumenta se si considerano quelli ottenuti non in condizioni di riposo ma durante sforzo<sup>111</sup>. Ulteriore rilevanza prognostica viene assunta dal valore di pressione capillare polmonare se le determinazioni emodinamiche sono ottenute dopo una terapia medica massimale<sup>94</sup>.

**Tabella XXI.** Fattori a significato prognostico nello scompenso cardiaco cronico.

<b>- Fattori di ordine clinico</b>
Età
Sesso
Eziologia
Durata della cardiopatia
Stabilità clinica
Terzo tono
Tipo di terapia
<b>- Fattori di ordine biochimico</b>
VES
Bilirubinemia
ASPT
Azotemia
Creatininemia
Natremia
Kaliemia
Differenza arterovenosa in ossigeno
Concentrazione plasmatica di norepinefrina
Attività reninica plasmatica
Colesterolemia
ANP
Neopterinemia
TNF
<b>- Fattori di ordine elettrofisiologico</b>
Fibrillazione atriale
Disturbi della conduzione intraventricolare sinistra
Aritmie ventricolari complesse
Potenziali tardivi
Variabilità RR
<b>- Fattori di ordine funzionale</b>
Classe funzionale NYHA
Tolleranza allo sforzo
Consumo di ossigeno massimale
<b>- Fattori di ordine emodinamico</b>
Frequenza cardiaca
Pressione arteriosa media
Volumi telesistolici/telediastolici ventricolari sinistri

*Continua*

Continua Tab. XXI

Rapporto massa/volume ventricolare sinistro
Frazione di accorciamento ecocardiografica ventricolare sinistra
Frazione di eiezione ventricolare sinistra
Indice cardiaco
Pressione sistolica ventricolare sinistra
Pressione di riempimento ventricolare sinistra
Indice di lavoro sistolico ventricolare sinistro
Resistenze vascolari sistemiche
Pressione atriale destra
Pressione arteriosa polmonare media
Profilo emodinamico (pressione capillare polmonare e indice di lavoro sistolico ventricolare sinistro) da sforzo
Frazione di eiezione ventricolare destra

## ASPETTI SPERIMENTALI E SVILUPPI FUTURI

### TERAPIA NEUROORMONALE

#### ***Antagonisti dei recettori per l'angiotensina II (AII), inibitori della renina***

Gli antagonisti dei recettori per l'angiotensina II (AII) sono impiegati nell'ipertensione arteriosa ma verosimilmente sono destinati ad essere impiegati anche nello scompenso<sup>112, 113</sup>.

Gli AII antagonisti possono essere altrettanto efficaci che gli ACE inibitori ma meglio tollerati<sup>114, 115</sup>. Per chiarire il loro ruolo nel trattamento dello scompenso cardiaco sono necessari studi clinici a lungo termine.

#### ***Antagonisti dell'arginina vasopressina (AVP)***

Un certo numero di AVP antagonisti sono in corso di valutazione per l'impiego clinico ma allo stato attuale vi sono dati molto scarsi.

#### ***Inibitori delle peptidasi di degradazione del peptide natriuretico atriale (ANP)***

Il potenziale terapeutico dell'ANP nello scompenso cardiaco, ha condotto ad approcci differenti, come la somministrazione endovenosa diretta della sostanza o dell'inibitore dell'enzima responsabile per la sua rapida inattivazione, la peptidasi di degradazione (NEP). Gli studi clinici preliminari nei pazienti con scompenso cardiaco lieve indicano che la somministrazione orale cronica di NEP inibitore si associa ad un persistente aumento dei livelli di ANP, a diuresi, natriuresi e miglioramento emodinamico. Il paragone degli effetti emodinamici di una terapia diuretica standard rispetto al NEP inibitore ha indicato un profilo emodinamico più favorevole per il NEP inibitore, parallelamente ad un'assenza di stimolazione neuroormonale. Dal momento che nello scompenso cardiaco è presente un antagonismo del ANP da parte del sistema renina-

angiotensina, l'associazione a lungo termine di ACE inibitore, che comporta livelli crescenti di ANP, e di NEP inibitore è un'opzione terapeutica attrattiva.

## **TERAPIA INOTROPA POSITIVA**

Sono in corso di valutazione gli agenti che incrementano la forza contrattile, aumentando sia la sensibilità alla troponina C per il calcio (sensibilizzatori al calcio), che l'influsso di sodio nelle cellule, con conseguente aumento del calcio intracellulare attraverso lo scambio sodio-calcio (stimolanti dei canali del sodio). Tutti i farmaci disponibili hanno in comune l'effetto vasodilatante, sia attraverso proprietà inibitorie della fosfodiesterasi (pimobendan, vesnarinone), o proprietà bloccanti i canali del calcio (DPI 210-106). I dati preliminari indicano un miglioramento clinico con il pimobendan ai dosaggi più bassi.

## **TERAPIA METABOLICA**

La terapia metabolica potrebbe essere un approccio alternativo al trattamento dello scompenso cardiaco. L'L-carnitina, essenziale per il trasporto degli acidi grassi liberi attraverso la membrana mitocondriale, è fondamentale per la produzione di energia miocardica ed un trattamento salva-vita nella cardiomiopatia dilatativa secondaria a deficit primario o secondario di carnitina. Questi casi sono rari e richiedono una diagnosi precisa. Nello scompenso cardiaco cronico secondario a cardiomiopatia idiopatica o ischemica, i livelli cardiaci di carnitina sono ridotti. Diversi studi di piccole dimensioni indicano un miglioramento emodinamico e funzionale dopo terapia a lungo termine con L-carnitina o L-propionilcarnitina<sup>116, 117</sup>.

Altri composti metabolici includono il coenzima Q10 e il creatin fosfato. Tuttavia allo stato attuale non sono disponibili risultati definitivi di studi clinici appropriati. Di conseguenza la terapia metabolica nello scompenso è da riservare a casi specifici, per esempio alle condizioni accertate di deficit di carnitina.

## **CARDIOMIOPLASTICA**

La cardiomioplastica è una procedura sperimentale, volta a supportare la funzione ventricolare sinistra tramite l'avvolgimento del ventricolo con il muscolo gran dorsale di sinistra opportunamente isolato e pedunculizzato ed introdotto nella cavità toracica attraverso il terzo spazio intercostale. Uno stimolatore elettrico applicato al muscolo ed all'uopo programmato regola successivamente la frequenza della contrazione del muscolo in sincronia con la sistole ventricolare e con un rapporto variabile, con quest'ultima, da 2:1 a 6:1. Prima di attuare l'intervento occorre un periodo di condizionamento del muscolo scheletrico tramite stimolazione elettrica programmata che consenta di

modificare la prevalente percentuale di miofibre a lenta contrazione, in miofibre a rapida contrazione che normalmente sono meno rappresentate. L'efficacia dell'intervento è attesa a distanza dall'operazione in rapporto all'adattamento del muscolo a questa diversa funzione. L'indicazione è per ora limitata a soggetti in classe NYHA III con frequenti passaggi in classe IV nonostante terapia medica adeguata, in buone condizioni di compenso al momento della chirurgia ed in ritmo sinusale stabile. Controindicazioni a questa procedura sono rappresentate da una marcata dilatazione cardiaca (diametro del ventricolo sinistro maggiore di 8 cm), una insufficienza mitralica rilevante, presenza di aritmie ventricolari significative e di malattia coronarica critica. La mortalità operatoria non è irrilevante e variamente assestata tra il 10 ed il 20%<sup>118</sup>. La peculiarità nella scelta del malato, la chirurgia particolarmente gravosa, l'impiego non fisiologico del muscolo scheletrico che ne riduce nel tempo l'efficacia della funzione per problemi di degenerazione fibrotica, rendono questa soluzione di limitata applicabilità. I risultati necessitano di un'adeguata verifica a distanza, controllando i pazienti sottoposti a questa procedura contro un gruppo di analoghi pazienti sottoposti a terapia medica convenzionale.

## **ASSISTENZA MECCANICA**

L'assistenza meccanica al circolo è da ritenersi una procedura ancora sperimentale, volta principalmente a consentire al paziente con uno stato di insufficienza cardiaca terminale di risolvere il quadro di bassa portata cardiocircolatoria e di congestione viscerale che sopravanza l'effetto della terapia medica, per ottenere, tramite un adeguato miglioramento del quadro emodinamico un sostanziale beneficio sulla funzione di organi ed apparati che consenta di arrivare al trapianto cardiaco in condizioni cliniche e biologiche "ideali"<sup>119</sup>.

L'impiego di sistemi di supporto limitati al ventricolo sinistro, generalmente di più facile impiego ed ora intracorporei (Novacor e Heart Mate) sembra consentire di ottenere risultati promettenti<sup>120</sup>.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Coats AJ, Adamopoulos S, Radaelli A, et al. Controlled trial of physical training in chronic heart failure. *Circulation* 1992; 85: 2119-2131.
2. Adamopoulos S, Coats AJ, Brunotte F, et al. Physical training improves skeletal muscle metabolism in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 1101-1106.
3. Cody RJ, Kubo SH, Pickworth KK. Diuretic treatment for the sodium retention of congestive heart failure. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1905-1914.
4. Channer KS, McLean KA, Lawson MP, et al. Combination diuretic treatment in severe heart failure. A randomized controlled trial. *Br Heart J* 1994; 71: 146-150.
5. CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. *N Engl J Med* 1987; 316: 1429-1435.
6. Pitt B. "Escape" of aldosterone production in patients with left ventricular dysfunction treated

- with an angiotensin - converting enzyme inhibitor: implication for therapy. *Cardiovasc Drugs Ther* 1995; 9: 145-149.
7. Vasko MR, Brown-Cartwright DB, Knochel JP, et al. Furosemide absorption altered in decompensated congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1985; 102: 314-318.
  8. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992; 327: 685-691.
  9. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, et al. for the SAVE Investigators. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction and myocardial infarction. Results of the Survival and Ventricular Enlargement Trial. *N Engl J Med* 1992; 327: 669-767.
  10. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, et al for the Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995; 333: 1670-1676.
  11. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 303-310.
  12. The AIRE Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993; 342: 821-828.
  13. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left-ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 293-302.
  14. Suki WN. Renal hemodynamic consequences of angiotensin-converting enzyme inhibition in congestive heart failure. *Arch Intern Med* 1993; 149: 669-673.
  15. The Captopril-Digoxin Multicenter Research Group. Comparative effects of therapy with captopril and digoxin in patients with mild to moderate heart failure. *JAMA* 1988; 259: 539-44.
  16. Cleland JG, Dargie HJ, Hadsman GP, et al. Captopril in heart failure. A double blind controlled trial. *Br Heart J* 1984; 52: 530-535.
  17. Cleland JG, Dargie HJ, Ball, SG, et al. Effects of enalapril in heart failure; a double blind study of effects on exercise performance, renal function, hormones, and metabolic state. *Br Heart J* 1985; 54: 305-312.
  18. Creager MA, Massie BM, Faxon DP, et al. Acute and long term effects of enalapril on the cardiovascular response to exercise tolerance in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1985; 6: 163-173.
  19. Stevenson LW, Couper G, Naterson D, et al. Target heart failure populations for newer therapies. *Circulation* 1995; 92 (suppl II): II174-II181)
  20. Packer M, Gheorghide M, Young JB, et al. Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting-enzyme inhibitors RADIANCE Study. *N Engl J Med* 1993; 329: 1-7.
  21. Uretsky BF, Young JB, Shahidi FE, et al. Randomized study assessing the effect of digoxin withdrawal in patients with mild to moderate chronic congestive heart failure: results of the PROVED trial. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 955-962.
  22. Ferguson DW, Berg WJ, Sanders JF, et al. Sympathoinhibitory responses to digitalis glycosides in heart failure patients. Direct evidence from sympathetic neural recordings. *Circulation* 1989; 80: 65-77.
  23. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, et al. Effect of vasodilator therapy mortality in chronic congestive heart failure: results of a Veteran Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1986, 314: 1547-1552.
  24. Franciosa JA, Nordstrom LA, Cohn JN. Nitrate therapy for congestive heart failure. *JAMA* 1978; 240: 443-446.
  25. Elkajan U, Roth A, Kumar, et al. Hemodynamic and volumetric effects of venodilatation with nitroglycerin in chronic mitral regurgitation. *Am J Cardiol* 1987; 60: 1106-1111.

26. Hamilton MA, Stevenson LW, Child JS, et al. Sustained reduction in valvular regurgitation and atrial volumes with tailored vasodilator therapy in advanced congestive heart failure secondary to dilated (ischemic or idiopathic) cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1991; 67: 259-263.
27. Mehra A, Ostrzega E, Shotan A, et al. Persistent hemodynamic improvement with short-term nitrate therapy in patients with chronic congestive heart failure already treated with captopril. *Am J Cardiol* 1992; 70: 1310-1314.
28. Rutherford JD. Nitrate tolerance in angina therapy. How to avoid it. *Drugs* 1995; 49: 196-199.
29. Mehra A, Shotan A, Ostrzega E, et al. Escalating nitrate dose overcomes early attenuation of hemodynamic effect caused by nitrate tolerance in patients with heart failure. *Am Heart J* 1995; 130: 798-805.
30. Littler WA, Sheridan DJ, For the UK Study Group. Placebo controlled trial of felodipine in patients with mild to moderate heart failure. *Br Heart J* 1995; 73: 428-433.
31. Cohn JN, Ziesche SM, Loss LE, Anderson GF, and V-HeFT Study Group. Effect of felodipine on short term exercise and neurohormone and long-term mortality in heart failure: results of VHeFT III. *Circulation* 1995; 92 (supplement I): I-143.
32. O'Connor CM, Belkin RM, Carson PE, et al, for the PRAISE Investigators. Effect of amlodipine on mode of death in severe chronic heart failure: the PRAISE trial. *Circulation* 1995; 92 (supplement I): I143.
33. Waagstein F, Hjalmarson A, Varnauskas E, et al. Effect of chronic beta-adrenergic receptor blockade in congestive cardiomyopathy. *Br Heart J* 1975; 37: 1022-1036.
34. Waagstein F, Caidahl K, Wallentin I, et al. Long term beta-blockade in dilated cardiomyopathy; effects of short- and long-term metoprolol treatment followed by withdrawal and readministration of metoprolol. *Circulation*; 1989; 80: 551-563.
35. Engelmeier RS, O'Connell JB, Walsh R, et al. Improvement in symptoms and exercise tolerance by metoprolol in patients with dilated cardiomyopathy; a double-blind, randomized study placebo-controlled trial. *Circulation* 1985; 72: 536-546.
36. Currie PJ, Kelly MJ, McKenzie A, et al. Oral beta-adrenergic blockade with metoprolol in chronic severe dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1984; 3: 203-209.
37. Ikram H, Fitzpatrick D. Double blind trial of chronic oral beta blockade in congestive cardiomyopathy. *Lancet* 1981; 2: 490-493.
38. Waagstein F, Bristow MR, Swedberg K, et al. Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy: MDC Trial. *Lancet* 1993, 342: 1441-1446
39. Gilbert EM, Anderson JL, Deichman D et al. Long-term beta-blockade-vasodilator therapy improves cardiac function in idiopathic dilated cardiomyopathy; a double-blind, randomized study of bucindolol versus placebo. *Am J Med* 1990; 88: 223-229.
40. Bristow MR, O'Connell JB, Gilbert EM, et al. Dose-response of chronic beta-blocker treatment in heart failure from either idiopathic dilated or ischemic cardiomyopathy. *Circulation* 1994; 89: 1632-1642.
41. Wisenbaugh T, Katz I, Davis J et al. Long-term (3 month) effects of a new beta-blocker (nebivolol) on cardiac performance in dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 1094-100.
42. Metra N, Nardi M, Giubbini R, et al Effects of short- and long-term canedilol administration on rest and exercise hemodynamic variables, exercise capacity and clinical conditions with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 1678-1687.
43. Olsen SL, Gilbert EM, Renlund DG, et al. Carvedilol improves left ventricular function and symptoms in chronic heart failure: a double-blind randomized study. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1225-1231.
44. Krum H, Sackner-Bernstein JD, Goldsmith RE, et al. Double-blind, placebo controlled study of the long-term efficacy of carvedilol in patients with severe chronic heart failure. *Circulation* 1995; 92: 1499-1506.

45. CIBIS Investigators and Committees. A randomized trial of beta-blockade in heart failure: the Cardiac Insufficiency Bisoprolol study (CIBIS). *Circulation* 1994; 90: 1765-1773.
46. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, et al. Effect of carvedilol on the survival of patients with chronic heart failure. *Circulation* 1995; 92-8 (suppl I): I-142.
47. Swedberg K, Hjalmarson A, Waagstein F, et al. Beneficial effects of long-term beta-blockade in congestive cardiomyopathy. *Br Heart J* 1980; 44: 117-133.
48. Dalla Volta S, Razzolini R, Roshan-Ali Y. Clinical efficacy of ibopamine in heart failure. Results of a double blind clinical study. *Am J Noninvas Cardiol* 1991; 5 (suppl 1): 15-18.
49. Van-Veldhuisen DJ, Man-in-t-Veld AJ, Dunselman PH, et al. Double-blind placebo controlled study of ibopamine and digoxin in patients with mild to moderate heart failure: results of the Dutch Ibopamine Multicenter Trial. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1564-1573.
50. Condorelli M, Bonaduce A, Montemurro A, et al. Long-term efficacy of ibopamine in treating patients with severe heart failure: a multicenter investigation. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989; 14 (suppl 8): S83-S92.
51. Dohmenon HJM, on behalf of the PRIME I Study Group. Efficacy and safety of captopril and ibopamine in mild to moderate heart failure: results of the PRIME I study. *Eur Heart J* 1995; 16 (abstract supplement): 181.
52. Dei Cas L, Metra M, Nodari S, Raccagni D. Efficacia clinica dei dopaminergici orali: nuove acquisizioni. *Cardiologia* 1995; 40 (Suppl. 1 al n. 12): 131-138.
53. Grimm RA, Stewart WJ, Black IW, et al. Should all patients undergo transesophageal echocardiography before electrical cardioversion of atrial fibrillation, *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 533-541.
54. Francis GS. Should asymptomatic ventricular arrhythmias in patients with congestive heart failure be treated with antiarrhythmic drugs? *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 274-283.
55. Gottlieb SS. The use of antiarrhythmic agents in heart failure: implications of CAST. *Am Heart J* 1989; 118:1074-1077.
56. Doval HC, Nul DR, Grancelli HO, et al. Randomized trial of low-dose amiodarone in severe congestive heart failure. GESICA. *Lancet* 1994; 344: 493-498.
57. Singh SN, Fletcher RD, Fisher SG, et al. Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. Sunival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure. *N Engl J Med* 1995; 333: 77-82.
58. Radford MJ, Deedwania PC, Fisher SG, et al. Amiodarone improves left ventricular function which is associated with improved survival in patients with dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1995; 8 (suppl I): I-143.
59. Pitt B. Use of converting enzyme inhibitors in patients with asymptomatic left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22 (suppl A): 158A-161A.
60. GISSI-3 Investigators. Aspirin does not affect circulatory or renal effects of lisinopril early after myocardial infarction. *Circulation* 1993; 88: I-556.
61. ISIS-4 Collaborative Group. ISIS-4: a randomized factorial trial assessing early oral captopril, oral monnitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58 050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995; 345: 669-685.
62. Cleland JF, Bulpitt CJ, Falk R, et al. Is aspirin safe for patients with heart failure? *Br Heart J* 1995; 74: 215-219.
63. Backer DW, Wright RF. Management of heart failure. IV-Anticoagulation for patients with heart failure due to left ventricular systolic dysfunction. *JAMA* 1994; 272: 1614-1618.
64. Hirish J, Dalen JE, Deykin D, Poller L. Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest* 1992; 102 (suppl 4): 312S-326S.
65. Hirish J, Fuster V. Guide to anticoagulant therapy. Part 2: oral anticoagulants. *Circulation* 1994; 89: 1469-1480.

66. The European Atrial Fibrillation Trial Study Group. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with non rheumatic atrial fibrillation and recent cerebral ischemia. *N Engl J Med* 1995; 333: 5-10.
67. Hirsh J, Fuster V. Guide to anticoagulant therapy. Part 1: heparin. *Circulation* 1994; 89: 1449-1468.
68. Petty TL. Long-term outpatient oxygen therapy in advanced chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1980; 77: 304.
69. Medical Research Council Domiciliary Oxygen Trial. *Lancet* 1981; i: 681-685.
70. Rimondini A, Cipolla CM, Della Bella P et al. Hemofiltration as short-term treatment for refractory congestive heart failure. *Am J Med* 1987; 83: 43-48.
71. Silvertstein ME, Ford CA, Lysaght MJ, Henderson MS. Treatment of severe fluid overload by ultrafiltration. *N Engl J Med* 1974; 291: 747-751.
72. Alpert MA, Curtiss JJ, Sanfelippo JF, et al. Comparative Survival after following permanent ventricular and dual-chamber pacing for patients with chronic symptomatic sinus node dysfunction with and without congestive heart failure. *Am Heart Transplant* 1992; 11: 708-965.
73. Anguita M, Arizon JM, Valles F, et al. Influence on survival after heart transplantation of contraindications seen in transplant recipients. *J Heart Transplant* 1992; 11: 708-715.
74. Luu M, Stevenson WG, Stevenson LW, Baron K, Walden J. Diverse mechanism of unexpected cardiac arrest in advanced heart failure. *Circulation* 1989; 80: 1675-1680.
75. Jeevanandam V, Bielefeld MR, Auleri JS, et al. The implantable defibrillator: an electronic bridge to cardiac transplantation. *Circulation* 1992; 86 (suppl 2): II 276 - II 279.
76. Rahimtoola SH. The hibernating myocardium. *Am Heart J* 1989; 117: 211-221.
77. Loule HW, Laks H, Milgaiter E, et al. Ischemic cardiomyopathy: criteria for coronary revascularization and cardiac transplantation. *Circulation* 1991; 84 (suppl 3): III 290 - III 295.
78. Kron IL. When does one replace the heart in ischemic cardiomyopathy? *Ann Thorac Surg* 1993; 55: 581.
79. Mudge GH, Goldstein S, Addonizio LJ, Caplan A, et al. Task Force 3: Recipient Guidelines/Prioritization. 24th Bethesda Conference: Cardiac Transplantation. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1-64.
80. Nord Italia Transplant. Report 1994. Milano, Ed. Centro Trasfusionale, Ospedale Maggiore Policlinico 1995.
81. Costanzo MR, Augustine S, Bourge R, et al. Selection and treatment of candidates for heart transplantation. *Circulation* 1995; 92: 3593-3612.
82. Leier CV, Bambach D, Thompson MJ, Cattaneo SM, Goldberg RJ, Unverferth DV. Central and regional hemodynamic effects of intravenous isosorbide dinitrate, nitroglycerin, and nitroprusside in patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1981; 48: 1115-1123.
83. Stevenson LW, Sietsema K, Tillisch JH, et al. Exercise capacity for survivors of cardiac transplantation or sustained medical therapy for stable heart failure. *Circulation* 1990; 81: 78-85.
84. Unverferth DV, Magorien RD, Moeschberger ML, Baker PB, Fetters JK, Leier CV. Factors influencing the one year mortality of dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1984; 54: 147-152.
85. Franciosa JA. Why patients with heart failure die: hemodynamic and functional determinants of survival. *Circulation* 1987; 75 (suppl IV): IV20-IV27.
86. Cohn JN, Rector TS. Prognosis of congestive heart failure and predictors of mortality. *Am J Cardiol* 1988; 62: 25A-30A.
87. Gradman A, Deedwania P, Cody R, et al. Predictors of total mortality and sudden death in mild to moderate heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 564-570.
88. Keogh AM, Baron DW, Hickie JB. Prognostic guides in patients with idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy assessed for cardiac transplantation. *Am J Cardiol* 1990; 65: 903-908.

89. Parameshwar J, Keegan J, Sparrow J, Sutton GC, Poole-Wilson PA. Predictors of prognosis in severe chronic heart failure. *Am Heart J* 1992; 123: 421- 426.
90. Kimmelstiel C, Goldberg RJ. Congestive heart failure in women: focus on heart failure due to coronary artery disease and diabetes. *Cardiology* 1990; 77 (suppl 2): 71-79.
91. The SOLVD investigators. Effects of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fraction. *N Engl J Med* 1992; 327: 685-691.
92. Swedberg K, Held P, Kjeshus J, Rasmussen K, Ryden L, Wedel H. Effects of early administration of enalapril on mortality in patients with acute myocardial infarction: results of the Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II (CONSENSUS II). *N Engl J Med* 1992; 327: 678-684.
93. Cohn JN, Archibald DG, Francis GS, et al. Veterans Administration Cooperative Study on vasodilator therapy of heart failure: Influence of prerandomization variables on the reduction of mortality by treatment with hydralazine and isosorbide dinitrate. *Circulation* 1987; 75 (suppl IV): 49-54.
94. Stevenson LW, Tillisch JH, Hamilton MA et al. Importance of hemodynamic response to therapy in predicting survival with ejection fraction < 20% secondary to ischemic or non ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1990; 66: 1348-1354.
95. Stevenson LW, Hamilton MA, Tillisch JH, et al. Decreasing survival benefit from cardiac transplantation for outpatients as the waiting list lengthens. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 919-925.
96. Cohn JN, Johnson GR, Shabetai R et al. for the V-HeFT VA Cooperative Studies Group. Ejection fraction, peak oxygen consumption, cardiothoracic ratio, ventricular arrhythmias, and plasma norepinephrine as determinants of prognosis in heart failure. *Circulation* 1993; 87 (suppl VI): VI5-VI16.
97. Swedberg K, Eneroth P, Kjeshus J, Wilhelmsen L, for the CONSENSUS Trial Study Group. Hormones regulating cardiovascular function in patients with severe congestive heart failure and their relation to mortality. *Circulation* 1990; 82: 1730-1736.
98. Francis GS, Benedict C, Johnstone DE, et al. for the SOLVED Investigators. Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure. *Circulation* 1990; 82: 1724-1729.
99. Lee WH, Packer M. Prognostic importance of serum sodium concentration and its modification by angiotensin converting-enzyme inhibition in patients with severe chronic heart failure. *Circulation* 1986; 73: 257-267.
100. Batin P, Wickens M, McEntegart D, Fullwood L, Cowley AJ. The importance of abnormalities of liver function tests in predicting mortality in chronic heart failure. *Eur Heart J* 1995; 16: 1613-1618.
101. Dec GW, Fifer MA, Herman HC, Cocca-Spofford D, Semigran MJ. Long-term outcome of enoximone therapy in patients with refractory heart failure. *Am Heart J* 1993; 125: 423-429.
102. Likoff MJ, Chandler SL, Kay HR. Clinical determinants of mortality in chronic congestive heart failure secondary to idiopathic dilated or to ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1987; 59: 634-638.
103. Szlachcic J, Massie BM, Kramer BL, Topic N, Tubau J. Correlates and prognostic implication of exercise capacity in chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1985; 55: 1037-1042.
104. Pilote L, Silberberg J, Lisbona R, Sniderman A. Prognosis in patients with low left ventricular ejection fraction after myocardial infarction: importance of exercise capacity. *Circulation* 1989; 80: 1636-1641.
105. Mancini DM, Eisen H, Kusmaul W, Mull R, Edmunds LH Jr, Wilson JR. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation* 1991; 83: 778-786.

106. Cintron G, Johnson G, Francis G, Cobb F, Cohn JN. Prognostic significance of serial changes in left ventricular ejection fraction in patients with congestive heart failure: the V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation* 1993; 87 (suppl 6): VI-17-VI-23.
107. Campana C, Gavazzi A, Berzuini C, et al. Predictors of prognosis in patients awaiting heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1993; 12: 756-65.
108. O'Connell JB, Gunnar RM, Evans RW, Fricker FJ, Hunts SA, Kirklin JK. Task force one: organization of heart transplantation in the USA. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 8-16.
109. Polak JF, Holman BL, Wynne J, Colucci WS. Right ventricular ejection fraction: an indicator of increased mortality in patients with congestive heart failure associated with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1983; 2: 17-24.
110. Di Salvo TG, Mathier M, Semigran MJ, Dec GW. Preserved right ventricular ejection fraction predicts exercise capacity and survival in advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1143-53.
111. Griffin BP, Shah PK, Ferguson J, Rubin SA. Incremental prognostic value of exercise hemodynamic variables in chronic congestive heart failure secondary to coronary artery disease or to dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1991; 67: 848-853.
112. Urata H, Healy B, Steward RW, Bunpus FM, Hussain A. Angiotensin-II-forming pathways in normal and failing human hearts. *Circ Res* 1990; 66: 883-890.
113. Timmermans PBMWM, Wong PC, Chiu AT, et al. Angiotensin II receptors and angiotensin II receptors antagonists. *Pharmacol Rev* 1993; 45: 205-251.
114. Gottlieb SS, Dickstein K, Fleck E, et al. Hemodynamic and neurohormonal effects of the angiotensin II antagonist losartan in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1993; 88 (part 1): 1602-1609.
115. Croziers I, Ikram H, Awan N, et al. Losartan in heart failure: Hemodynamic effects and tolerability. *Circulation* 1995; 91: 691-697.
116. L-Carnitine and its role in medicine: from function to therapy. Ed. Ferrari R, Di Mauro S, Sherwood G. Academic Press, London 1992.
117. Caponnetto S, Canale C, Masperone A, et al. Efficacy of l-propionylcarnitine treatment in patients with left ventricular dysfunction. *Eur Heart J* 1994; 15: 1267-1273.
118. Chachques JC, Acar C, Portoghese, et al. Dynamic cardiomyoplasty for long-term cardiac assist. *Eur J Cardiothorac Surg* 1992; 6: 642-648.
119. Miller LW. Mechanical assist devices in intensive cardiac care. *Am Heart J* 1991; 121: 887-891.
120. Metha SM, Aufiero TX, Pae WE, Miller CA, Pierce WS. Combined registry for the clinical use of mechanical ventricular assist pumps and the total artificial heart in conjunction with heart transplantation: sixth official report - 1994. *J Heart Lung Transplant* 1995; 14: 585-593.

## **ADDENDUM**

### **GLICOSIDI DIGITALICI**

Recentemente è stato completato uno studio sponsorizzato dal National Institute of Health Nordamericano e dal Dipartimento dei Veterans Affairs, condotto su oltre 7500 pazienti con scompenso cardiaco, riguardante gli effetti della digossina sulla mortalità (DIG-Digitalis Investigator Group)<sup>1</sup>. In questo studio controllato con placebo non è risultato alcun effetto significativo della digitale sulla mortalità, ma si è confermata una riduzione delle recidive di scompenso e delle ospedalizzazioni, già evidenziata da precedenti trial. Tali benefici si osservano subito dopo l'inizio del trattamento e si protraggono per più di 4 anni, suggerendo che la terapia digitalica sia efficace anche a lungo termine. L'entità della riduzione del rischio di ospedalizzazione è statisticamente significativa, ma modesta e pari all'8%.

### **CALCIOANTAGONISTI**

Sono stati da poco pubblicati i risultati di uno studio clinico multicentrico randomizzato, controllato con placebo, condotto su 450 pazienti con scompenso cardiaco cronico, riguardo gli effetti della felodipina, in aggiunta alla terapia ottimale con enalapril e diuretici (V-HeFT III)<sup>2</sup>. Secondo questo trial la felodipina sembra esercitare un'azione vasodilatatrice addizionale, sostenuta e ben tollerata, ma con un unico effetto favorevole a lungo termine, consistente in una tendenza ad una migliore tolleranza allo sforzo e in una minore depressione della qualità di vita nel secondo anno di trattamento. La felodipina risulta quindi essere sicura, come indicato dall'assenza di effetti negativi su morbilità e mortalità, ma non chiaramente efficace nei pazienti con scompenso cardiaco.

In uno studio clinico multicentrico prospettico, randomizzato e controllato con placebo, condotto con l'amlodipina (PRAISE) in 1153 pazienti affetti da scompenso cardiaco, si è evidenziato un effetto favorevole del farmaco sulla sopravvivenza, ma nei soli pazienti con genesi non ischemica dello scompenso<sup>3</sup>. L'amlodipina in questo trial ha dimostrato di poter essere somministrata senza rischi anche nelle forme avanzate, e, limitatamente ai pazienti con cardiomiopatia non ischemica, ha ridotto significativamente sia la mortalità globale (- 46%,  $P < 0.001$ ) che il rischio combinato di eventi fatali e non fatali (- 31%,  $P < 0.04$ ). Questi effetti differiscono da quanto riportato per gli altri calcioantagonisti e necessitano di una conferma.

### **BETABLOCCANTI**

Le analisi riguardanti i differenti studi clinici condotti negli Stati Uniti sul carvedilolo hanno permesso di accertare una riduzione nella progressione dello

scompenso cardiaco nei pazienti con compromissione funzionale lieve<sup>4</sup>, una riduzione nelle ospedalizzazioni da cause cardiovascolari nei pazienti con compromissione funzionale moderata<sup>5</sup> e una riduzione nelle ospedalizzazioni da ogni causa nel protocollo dose-ranging MOCHA<sup>6</sup>. I risultati a lungo termine dell'ANZ trial, condotto esclusivamente in pazienti affetti da cardiopatia ischemica, hanno evidenziato nel gruppo trattato con carvedilolo un significativo miglioramento della funzione ventricolare, una riduzione delle dimensioni telediastoliche e telesistoliche ventricolari sinistre ed una riduzione pari al 26% nell'endpoint combinato morte-ospedalizzazione totale<sup>7,8</sup>. La pubblicazione dei risultati definitivi degli US Carvedilol Trials ha confermato, nell'analisi combinata sull'intero gruppo arruolato di 1094 pazienti, che il carvedilolo è in grado di ridurre significativamente la mortalità (- 65%,  $P < 0.001$ ) indipendentemente dall'eziologia e dalla gravità dello scompenso cardiaco<sup>9</sup>. Le informazioni attualmente disponibili suggeriscono che il carvedilolo, somministrato a pazienti con depressa funzione sistolica ventricolare sinistra in aggiunta alla terapia con ACE inibitori, è in grado di ritardare la progressione dello scompenso cardiaco e dovrebbe essere considerato un agente terapeutico utile per la prevenzione dello scompenso cardiaco progressivo piuttosto che per il trattamento dello scompenso refrattario.

## **TERAPIA NEUROORMONALE**

Antagonisti dei recettori per l'angiotensina II (AII).

Sono in corso di progettazione e di svolgimento diversi studi clinici multicentrici randomizzati e controllati con placebo per chiarire il ruolo di questa classe di agenti farmacologici nello scompenso cardiaco, ed in particolare se esistono vantaggi in termini di sicurezza e di efficacia in confronto con gli ACE inibitori.

Nell'ambito di questi trial è previsto l'impiego di differenti principi attivi, tra cui si segnala il candesartan nello studio RESOLVD, il valsartan nello studio VAL-HeFT, ed il losartan negli studi ELITE. Sino allo stato attuale sono stati pubblicati i risultati di un unico trial randomizzato di confronto a lungo termine tra losartan, un antagonista dei recettori per l'angiotensina II di tipo I attivo per via orale, e captopril in pazienti di età superiore a 65 anni con scompenso cardiaco (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE)<sup>10</sup>. Nei pazienti trattati con losartan si è registrato una significativa riduzione del rischio di morte da ogni causa (46%,  $p = 0.035$ ), mentre non erano significativamente differenti le percentuali di miglioramento della classe funzionale NYHA e le ospedalizzazioni; rispetto al captopril il losartan era generalmente meglio tollerato, con una percentuale inferiore di interruzione del trattamento, mentre la funzione renale non risultava modificata in maniera differente. È in fase di avvio un ulteriore studio clinico, che valuta gli effetti di losartan e captopril su mortalità e morbilità in un esteso campione di pazienti con scompenso cardiaco (ELITE II).

## BIBLIOGRAFIA

1. The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997; 336: 525-533.
2. Cohn Jn, Ziesche S, Smith R, et al, for the Vasodilator-Heart Failure Trial (V-HeFT) Study Group. Effect of calcium antagonist felodipine as supplementary vasodilator therapy in patients with chronic heart failure treated with enalapril. *V-HeFT III Circulation* 1997; 96: 856-863.
3. Packer M, O'Connor CM, Ghali JK, et al. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. *N Engl Med J* 1996; 335: 1107-1114.
4. Colucci WS, Packer M, Bristow MR, et al. Carvedilol inhibits clinical progression in patients with mild symptoms of heart failure. *Circulation* 1996; 94: 2800-2806.
5. Packer M, Colucci WS, Sackner-Bernstein JD, et al. Double-blind, placebo-controlled study of the effects of carvedilol in patients with moderate to severe heart failure: the PRECISE Trial. *Circulation* 1996; 94: 2793-2799.
6. Bristow MR, Gilbert EM, Abraham WT, et al. for the MOCHA Investigators. Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. *Circulation* 1996; 94: 2807-2816.
7. Australia-New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. Effects of carvedilol, a vasodilator beta-blocker, in patients with congestive heart failure due to ischaemic heart disease. *Circulation* 1995; 92: 212-218.
8. Australia-New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. Randomized, placebocontrolled trial of carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischemic heart disease. *Lancet* 1997; 349: 375-380.
9. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996; 334: 1349-1355.
10. Pitt B, Segal R, Martinez FA, et al, on behalf of ELITE Study Investigators. Randomized trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Eldery Study, ELITE). *Lancet* 1997; 349: 747-752.