

Linee guida nazionali in cardiologia:

**Insufficienza Cardiaca
- diagnosi e terapia**

Indice

Presentazione.	3
Gruppo di lavoro	5
1. Introduzione	9
2. Preambolo	15
3. Insufficienza cardiaca	21
4. Appendice	111

Presentazione

L'insufficienza cardiaca è un problema sanitario tra i più rilevanti nei paesi industrializzati e quindi anche in Italia. Dati internazionali ai quali questo elaborato fa riferimento, rilevano concordemente che l'incidenza e la prevalenza dello scompenso cardiaco aumentano con l'età.

Sotto i 65 anni l'incidenza è 1/1000 uomini per anno e 0,4/1000 donne per anno. Dopo i 65 anni l'incidenza è di 11/1000 uomini per anno e 5/1000 donne per anno. Sotto i 65 anni la prevalenza è 1/1000 uomini e 1/1000 donne, dopo i 65 anni la prevalenza è 40/1000 uomini e 30/1000 donne. Dati recenti confermano in Italia un'incidenza molto simile ai dati soprariportati pari allo 0,1-0,2% (87.000 nuovi casi all'anno) con una prevalenza dello 0,3-2% (circa 600.000 soggetti). L'insufficienza cardiaca rappresenta, tra l'altro, la più frequente causa di ospedalizzazione nella popolazione anziana e dei conseguenti DRG prodotti e l'attuale andamento demografico giustifica un ulteriore specifico interesse per questa patologia.

Tra i ricoveri ospedalieri è il primo DRG medico.

Questi dati epidemiologici e la particolare gravità clinica della patologia rappresentano un tema di particolare interesse per la Sanità Pubblica non soltanto per gli aspetti di sofferenza personale e delle famiglie di chi è affetto da una patologia cronica, ma anche in termini di costi, di impegno organizzativo e di appropriatezza dei trattamenti necessari.

Le raccomandazioni contenute in questo volume sono state elaborate da un gruppo multidisciplinare di esperti e sono rivolte ad assistere chi opera in campo cardiologico e nella medicina generale, nella scelta del trattamento più appropriato per le differenti situazioni cliniche.

Queste linee guida, con un taglio eminentemente pratico, devono essere intese per assistere i medici nelle decisioni cliniche descrivendo un range di approcci basati sulle migliori prove disponibili in letteratura e generalmente accettabili per la prevenzione, la diagnosi e il trattamento dell'insufficienza cardiaca. Le linee guida, tentano, cioè, di definire elementi pratici che vadano incontro alle necessità della maggior parte dei pazienti nella maggior parte delle circostanze. Tuttavia, tenendo comunque conto delle raccomandazioni formulate, il giudizio ultimo riguardo la cura di un particolare paziente dovrebbe essere sempre elaborato dal medico curante alla luce di tutte le circostanze che sono rilevanti per quel particolare paziente. Le varie strategie terapeutiche descritte in questo documento possono essere viste come una lista da prendere in considerazione per ogni paziente nel tentativo di individualizzare il trattamento per un processo patologico in evoluzione. Ogni paziente è unico, non solo relativamente alla causa e al decorso della sua malattia, ma anche al suo approccio personale e culturale alla malattia stessa, alla sua storia personale e familiare, alle sue condizioni economiche e sociali, tutti fattori che influenzano la necessità di un trattamento individualizzato. Le linee guida possono soltanto provvedere un confine per decisioni basate sulle evidenze o raccomandazioni per il trattamento individuale: queste linee guida hanno il significato di fornire questo confine.

Il Direttore dell'Agenzia per i Servizi Sanitari Regionali
Alessandro Ridolfi

Gruppo di lavoro

Dott. Bruno Rusticali	ASSR - Coordinatore Linee Guida
Dott.ssa Elvira Bianco	Istituto Superiore di Sanità
Dott. Gabriele Castelli	Azienda Ospedaliera Università Careggi, Firenze
Prof. Alberico Catapano	Università di Milano
Prof. Vincenzo Ceci	Ospedale Santo Spirito, Roma
Prof. Sergio Coccheri	Policlinico S. Orsola Malpighi Bologna
Dott. Andrea Alberto Conti	Università degli studi Firenze
Dott. Claudio Cricelli	Presidente SIMG
Dott.ssa Beatrice Dilaghi	Azienda Ospedaliera Università Careggi, Firenze
Prof. Cesare Fieschi	Università La Sapienza, Roma
Dott. Alessandro Filippi	Società Italiana di Medicina Generale
Prof. Gian Franco Gensini	Università degli studi, Firenze
Dott.ssa Simona Giampaoli	Istituto Superiore di Sanità, Roma
Dott.ssa Loredana Gili	ASSR

Dott.ssa Antonella Graiff	Istituto Trentino di Cultura Centro per la Ricerca Scientifica e Tecnologica di Trento
Dott. Donato Greco	Istituto Superiore di Sanità, Roma
Dott.ssa Anna Patrizia Iesi	Ospedale San Filippo Neri, Roma
Prof. Domenico Inzitari	Università degli studi, Firenze
Prof. Giuseppe Mancia	Ospedale San Gerardo Monza
Prof. Mario Mariani	Università degli Studi di Pisa
Dott. Francesco Mazzuoli	Azienda Ospedaliera Università Careggi, Firenze
Prof. Michele Muggeo	Azienda Ospedaliera di Verona
Dott. Roberto Neri	Ospedale Giovan Battista Grassi - Roma
Dott Carlo Nozzoli	Azienda Ospedaliera Università Careggi, Firenze
Dott.ssa Cristina Opasich	Fondazione S. Maugeri, Pavia
Prof. Marco Trabucchi	Università Tor Vergata, Roma
Prof. Alberto Zanchetti	Università di Milano
Segreteria organizzativa:	Chiara Giuliano ASSR
Grafica:	Dario Fella ASSR

1. Introduzione

1. Introduzione

Le linee Guida sono "raccomandazioni di comportamento clinico, elaborate mediante un processo di revisione sistematica della Letteratura e delle opinioni di esperti, con lo scopo di aiutare i medici e i pazienti a decidere le modalità assistenziali più appropriate in specifiche situazioni cliniche" (Field 1990).

Pertanto le linee guida vengono correntemente promosse:

- come mezzo di miglioramento della qualità dell'assistenza,
- come mezzo per ottimizzare l'esito degli interventi sui pazienti,
- per scoraggiare l'uso di interventi inefficaci o pericolosi,
- per migliorare e garantire l'adeguatezza delle cure,
- per identificare zone della pratica clinica in cui vi è insufficiente evidenza,
- per aiutare a bilanciare costi e risultati.

Un recente Decreto del Ministero della Salute, intitolato "Documento di indirizzo per lo sviluppo di un Sistema Nazionale Linee Guida" prevede la costituzione di una struttura dove sono rappresentati i diversi livelli, centrale, regionale e aziendale, le Società scientifiche, e l'ISS che, a livello nazionale, provveda alla scelta delle priorità, la pro-

duzione e la validazione e certificazione di linee guida ed elabori documenti di indirizzo e interventi per la loro successiva implementazione affinché divengano uno degli strumenti effettivi del Governo Clinico e dell'organizzazione del Servizio Sanitario Nazionale.

Il Comitato Organizzativo di queste attività opera presso l'ASSR. L'ASSR opera su formali indirizzi della Conferenza Stato-Regioni, e, tra questi, è prevista "l'elaborazione di linee guida cliniche o clinico-organizzative su tematiche di preminente interesse per la sanità pubblica."

Il Sistema Nazionale Linee Guida così inteso, utilizzando tutti gli strumenti individuati di volta in volta come utili ed opportuni, contribuirà certamente a formare una cultura per il personale del SSN in cui la medicina basata sull'evidenza sia più conosciuta ed utilizzata nella pratica clinica.

Le raccomandazioni contenute in questo volume sono state elaborate da un gruppo multidisciplinare di esperti e sono rivolte ad assistere chi opera in campo cardiologico e nella medicina generale, nella scelta del trattamento più appropriato per le differenti situazioni cliniche.

Tali raccomandazioni si basano su evidenze scientifiche derivate dalla revisione della letteratura, ove disponibili, e dall'opinione del comitato multidisciplinare di esperti costituenti il Gruppo di lavoro.

Le fonti sono:

- MEDLINE a partire dal 1990
- Cochrane Library fino al 2005.

Nella linea guida i livelli di evidenza e forza della raccomandazione erano stati espressi inizialmente utilizzando la metodologia dell'ACC/AHA (American College of Cardiology/American Heart Association) con la seguente classificazione:

Livelli di evidenza

- Classe I:** Condizioni per le quali c'è evidenza e/o accordo generale che la procedura o il trattamento è utile e efficace.
- Classe II:** Condizioni per le quali c'è evidenza conflittuale e/o divergenza di opinione circa l'utilità/efficacia di una procedura o trattamento.
- Classe II a:** Il peso dell'evidenza o dell'opinione è in favore della procedura o del trattamento.
- Classe II b:** L'utilità/efficacia è meno ben stabilita dalla evidenza o dall'opinione.
- Classe III:** Condizioni per le quali c'è evidenza e/o accordo generale che la procedura o il trattamento non è utile/efficace e in alcuni casi può essere dannoso.

Onde adeguare i principi metodologici utilizzati dal manuale del PNLG, è stata attuata una conversione dei livelli di evidenza e della forza di raccomandazione al grading secondo le indicazioni contenute nel documento "Programma Nazionale Linee Guida - Manuale Metodologico - Come produrre, diffondere e aggiornare raccomandazioni per la pratica clinica", esposto nella Tabella I.

La classificazione di una raccomandazione secondo il grading A, B, C, D, E non rispecchia solo la qualità metodologica delle prove disponibili, ma anche il peso assistenziale dello specifico problema, i costi, l'accettabilità e praticabilità dell'intervento.

Questo schema differenzia chiaramente il livello di prova dalla forza delle raccomandazioni cercando di utilizzare le due dimensioni in modo relativamente indipendente, pur nell'ambito della massima trasparenza e secondo i criteri espliciti alla base degli schemi di grading.

LIVELLI DELLE PROVE	
I	Prove ottenute da più studi clinici controllati randomizzati e/o da revisioni sistematiche di studi randomizzati
II	Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato
III	Prove ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi
IV	Prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso-controllo o loro metanalisi
V	Prove ottenute da studi di casistica ("serie di casi") senza gruppo di controllo
VI	Prove basate sull'opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti come indicato in linee guida o consensus conference, o basate su opinioni dei membri del gruppo di lavoro responsabile di queste linee guida

FORZA DELLE RACCOMANDAZIONI	
A	L'esecuzione di quella particolare procedura o test diagnostico è fortemente raccomandata. Indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II
B	Si nutrono dei dubbi sul fatto che quella particolare procedura o intervento debba sempre essere raccomandata, ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata
C	Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento
D	L'esecuzione della procedura non è raccomandata
E	Si sconsiglia fortemente l'esecuzione della procedura

Tabella I: Livelli delle prove e Forza delle raccomandazioni, da PNLG - Manuale Metodologico.

I livelli delle prove e la forza delle raccomandazioni sono riportate nel testo.

2. Preambolo

2. Preambolo

Lo scompenso cardiaco rappresenta una delle più frequenti cause di mortalità e morbilità nei paesi occidentali, con un quadro clinico che nella maggior parte dei casi si presenta in modo graduale e progressivo, e il più spesso ha un andamento cronico, anche se talvolta, in particolare nell'ambito dei quadri della cardiopatia ischemica o nel contesto di una miocardite, può esordire in termini acuti se non drammatici.

L'epidemiologia dello scompenso cardiaco è andata mutando nell'arco degli ultimi due decenni in relazione al progressivo allungamento della vita media della popolazione generale ed alla riduzione della mortalità precoce per infarto miocardico acuto, assumendo particolare importanza anche in relazione al suo impatto socio-sanitario e ai costi per il sistema sanitario. In effetti l'incidenza e la prevalenza dello scompenso cardiaco aumentano notevolmente con l'età raggiungendo rispettivamente il 15/1000 circa ed il 10/100 circa dopo gli 80 anni.

La prognosi, una volta comparsa la sintomatologia, è tuttora infausta nonostante i progressi della terapia, con una mortalità che tocca il 50% a 2 anni nei soggetti con scompenso cardiaco avanzato, e che quindi risulta superiore a quella di numerose patologie neoplastiche. Nel paziente scompensato la morte improvvisa rappresenta la principale causa di morte e l'incremento della prevalenza dello scompenso cardiaco si è tradotta in un notevole aumento dei ri-

coveri ospedalieri e della spesa globale per i pazienti affetti da scompenso cardiaco, con un costo che negli Stati Uniti copre attualmente almeno il 10% dell'intera spesa sanitaria.

Nonostante i progressi del trattamento dello scompenso, la mortalità specifica è andata aumentando negli ultimi anni, al contrario di quella di altri quadri patologici cardiaci, quali l'infarto miocardico, ed anche la prevalenza è aumentata parallelamente alla riduzione della mortalità per infarto miocardico ed al migliore, anche se non ancora ottimale, controllo terapeutico dello scompenso.

La significativa variabilità dei comportamenti clinici nella gestione dello scompenso cardiaco rappresenta oggi una sfida che richiede da un lato la piena comprensione dei motivi che ne stanno alla base, e dall'altro accorgimenti metodologici mirati alla sua riduzione. In questo contesto appare pertanto decisiva la disponibilità di linee guida assistenziali caratterizzate da una serie di requisiti tali da garantirne la qualità strutturale e metodologica, la reale applicabilità alla realtà italiana e l'appropriato aggiornamento.

È stato costituito un gruppo di lavoro dedicato alla elaborazione di linee guida per la pratica clinica dello scompenso caratterizzate dalla inter-disciplinarietà, che lavorasse sulla base delle evidenze consolidate, con appropriata attenzione alle acquisizioni recenti della ricerca clinica internazionale internazionale e soprattutto dei trials randomizzati e controllati disponibili a tutto il 2005.

Punti di riferimento essenziali sono stati naturalmente gli aggiornamenti delle Linee Guida sulla Diagnosi e Terapia dello Scompenso Cardiaco pubblicati nel corso del 2005 dalle principali Società Scientifiche Cardiologiche, in particolare European Society of Cardiology, American Heart Association ed American College of Cardiology^{1,2}.

Anche se questo documento non riguarda specificamente l'insufficienza Cardiaca Acuta, si è tenuto inoltre debito conto, per quanto risultasse di interesse, delle indicazioni contenute nelle Linee Guida redatte dalla Task Force della European Society of Cardiology sullo Scompenso Acuto³.

L'importanza di linee guida aggiornate in ambito cardiovascolare in generale, e nell'area dello scompenso cardiaco in particolare, risulta palese se si tiene conto del grande aumento della quantità e della complessità delle acquisizioni scientifiche che nel corso degli ultimi anni si sono collocate nel quadro di riferimento dello scompenso cardiaco. L'ampiezza delle informazioni scientifiche disponibili è oggi tale da rendere virtualmente impossibile per il clinico una loro gestione che lo metta in grado di assumere decisioni fondate sui dati più completi ed aggiornati. È quindi assai utile che il medico abbia a disposizione strumenti di supporto e di indirizzo per la pratica professionale che raccolgano le evidenze della ricerca clinica, le sintetizzino appropriatamente e le traducano in raccomandazioni chiare sul modo più corretto di trattare i soggetti affetti da scompenso cardiaco.

Le linee guida assistenziali elaborate dal nostro gruppo di lavoro sono state messe a punto con lo scopo di fornire raccomandazioni valide in grado di esplicitare i nodi decisionali di spessore clinico ed i relativi esiti, di tradurre sul piano pratico le migliori evidenze esterne della ricerca clinica internazionale, di individuare e di considerare in maniera appropriata le preferenze e le scelte dei pazienti nei confronti degli esiti globali delle decisioni, nella prospettiva dei loro benefici, rischi e costi.

Proponiamo all'attenzione di tutta la comunità clinico-scientifica il nostro lavoro confidando nella possibilità di una sua agevole fruizione, nell'ottica di favorire la tendenza ad una razionale applicazione delle evidenze disponibili.

La rapida, talora tumultuosa crescita delle evidenze in questo settore renderà certamente necessario riconsiderare le raccomandazioni attuali e la loro forza. Pertanto, come si conviene ad un progetto quale il Piano Nazionale Linee Guida, il gruppo di lavoro rimane attivo per vagliare le nuove evidenze e predisporre sintesi utili per fornire, ove necessario, indicazioni su nuove raccomandazioni o consolidamento o indebolimento di quelle esistenti, in quel processo dinamico che verrà assicurato annualmente per le linee guida nel loro formato elettronico disponibile sul sito dell'Agenzia per i Servizi Sanitari Regionali (www.assr.it, www.pnlg.it) e sul sito dell'Istituto Superiore di Sanità (www.iss.it).

3. Insufficienza cardiaca

3. Insufficienza cardiaca

3.1. INSUFFICIENZA CARDIACA

L'insufficienza cardiaca (IC) è un problema sanitario tra i più rilevanti nei paesi industrializzati e quindi anche in Italia. L'incidenza e la prevalenza dello scompenso cardiaco aumentano con l'età. Sotto i 65 anni l'incidenza è 1/1000 uomini per anno e 0,4/1000 donne per anno. Dopo i 65 anni l'incidenza è di 11/1000 uomini per anno e 5/1000 donne per anno. Sotto i 65 anni la prevalenza è 1/1000 uomini e 1/1000 donne, dopo i 65 anni la prevalenza è 40/1000 uomini e 30/1000 donne. L'IC in Italia ha un'incidenza molto simile ai dati soprariportati ed è pari allo 0,1-0,2% (87.000 nuovi casi all'anno) con una prevalenza dello 0,3-2% (circa 600.000 soggetti). Tra i ricoveri ospedalieri è il primo DRG medico.

Questo documento si occupa della prevenzione dell'IC così come della valutazione e del trattamento dell'IC cronica nell'adulto con disfunzione ventricolare sinistra sistolica e diastolica. Nella sua stesura è stato fatto opportuno riferimento alle linee guida pubblicate dalle principali società scientifiche cardiologiche internazionali^{1,2}. Questo documento

non prende in considerazione specificatamente l'IC acuta che meriterebbe un gruppo separato di linee guida. Inoltre è stata esclusa l'IC nei bambini, sia perché le cause sottostanti di IC differiscono da quelle dell'adulto sia perché nessuno degli studi clinici controllati di trattamento dell'IC hanno incluso bambini. Non sono state prese in considerazione il trattamento dell'IC dovuta a malattia valvolare primitiva per le quali si rimanda alle linee guida internazionali su tale argomento o malformazioni congenite, e non sono state incluse raccomandazioni per il trattamento di disturbi miocarditi specifici (es. emocromatosi, sarcoidosi o amiloidosi).

Queste linee guida pratiche devono essere intese per assistere i medici nelle decisioni cliniche descrivendo un range di approcci generalmente accettabili per la prevenzione, la diagnosi e il trattamento dell'IC. Le linee guida tentano di definire elementi pratici che vadano incontro alle necessità della maggior parte dei pazienti nella maggior parte delle circostanze. Tuttavia il giudizio ultimo riguardo la cura di un particolare paziente dovrebbe essere fatta dal medico alla luce di tutte le circostanze che sono rilevanti per quel paziente. Le varie strategie terapeutiche descritte in questo documento possono essere viste come una lista da prendere in considerazione per ogni paziente nel tentativo di individualizzare il trattamento per un processo patologico in evoluzione. Ogni paziente è unico, non solo in termini della causa e del decorso della sua insufficienza cardiaca, ma anche in termini di suo approccio personale e culturale alla malattia. Le linee guida possono soltanto provvedere un confine per decisioni basate sulle evidenze o raccomandazioni per il trattamento individuale, queste linee guida hanno il significato di fornire questo confine.

3.2 CARATTERIZZAZIONE DELL'IC COME UNA SINDROME CLINICA

IC è una sindrome clinica complessa che può risultare da qualunque disordine strutturale o funzionale che alteri la capacità del ventricolo a riempirsi di sangue e a spingerlo fuori di esso. Le manifestazioni fondamentali dell'IC sono la dispnea e l'astenia che possono limitare la tolleranza all'esercizio, e la ritenzioni idrica, che può condurre a edema polmonare e a edemi periferici. Entrambe queste anomalie possono alterare la capacità funzionale e la qualità di vita dei pazienti affetti, ma non dominano necessariamente il quadro clinico contemporaneamente.

La cardiopatia ischemica è la causa sottostante di IC nei due terzi dei pazienti con disfunzione sistolica del ventricolo sinistro⁴. I rimanenti hanno cause non ischemiche di disfunzione sistolica e possono avere una causa identificabile (es. ipertensione, malattia valvolare, tossine miocardiche o miocardite) o possono non avere una causa evidente (es. cardiomiopatia dilatativa idiopatica).

Il sistema di classificazione che è più comunemente usato per quantificare il grado di limitazione funzionale causato dalla IC è stato per la prima volta sviluppato dalla NYHA⁵. Questo sistema assegna i pazienti a uno delle quattro classi funzionali a seconda del grado di sforzo necessario perché i sintomi si manifestino: pazienti possono avere sintomi di IC a riposo (classe IV); per sforzi meno intensi di quelli ordinari (classe III); per sforzi ordinari (classe II) o soltanto per livelli che limitano anche i soggetti normali (classe I). I meccanismi responsabili per l'intolleranza allo sforzo in pazienti con IC cronica non sono stati chiaramente definiti. Pazienti con una frazione di eiezione molto ridotta possono essere asintomatici, mentre pazienti con preservata funzione sistolica ventricolare sinistra possono avere una disabili-

tà severa. La discordanza apparente tra la gravità della disfunzione sistolica e il grado di alterazione funzionale non è stato ben compreso nonostante ricerche approfondite.

La disfunzione ventricolare sinistra comincia con alcuni danni al miocardio ed è usualmente un processo progressivo, anche in assenza di un nuovo identificabile insulto al miocardio. La principale manifestazione di tale progressione è un processo noto come "remodelling", che si verifica in concomitanza con tentativi omeostatici di ridurre lo stress di parete attraverso l'aumento di spessore della parete stessa. Questo processo esita infine in una modifica nella geometria del ventricolo sinistro tale che il ventricolo si dilata, si ipertrofizza e diventa più sferico. Il processo di rimodellamento di solito precede lo sviluppo dei sintomi, occasionalmente di mesi o anche di anni. Il processo di rimodellamento continua dopo la comparsa dei sintomi e può contribuire in maniera rilevante all'aggravamento dei sintomi a fronte di un trattamento ottimale.

È fondamentale valutare bene la natura progressiva della disfunzione ventricolare sinistra e della IC e l'importanza dello screening e della profilassi, principi che sono abbastanza simili alle ben note strategie in campo oncologico. Per questa ragione, si ritiene che la progressione e l'evoluzione dell'IC potrebbe essere appropriatamente caratterizzata dal considerare 4 stadi nell'evoluzione della malattia:

Stadio A: pazienti con patologie a rischio di sviluppare insufficienza cardiaca;

Stadio B: pazienti con disfunzione ventricolare sinistra asintomatici;

Stadio C: pazienti con disfunzione ventricolare sinistra sintomatici;

Stadio D: pazienti con IC refrattaria.

Questa classificazione riconosce che la IC, come la cardiopatia ischemica, ha fattori di rischio stabiliti; che l'evoluzione dell'IC ha fasi sintomatiche e fasi asintomatiche; e che i trattamenti prescritti a ogni stadio possono ridurre la morbilità e la mortalità della IC.

3.3. INQUADRAMENTO DEI PAZIENTI

Raccomandazioni per la valutazione dei pazienti con IC

FORZA A

1. Attraverso l'anamnesi e l'esame obiettivo identificare i disordini cardiaci e non che possono portare allo sviluppo di IC o accelerare la progressione della IC

La valutazione delle possibili cause e dei fattori favorenti lo sviluppo di una IC inizia dall'anamnesi e dall'esame obiettivo; il medico deve ricercare la presenza di una storia di ipertensione, diabete, ipercolesterolemia, cardiopatia ischemica, malattia valvolare, febbre reumatica, radioterapia sul torace, esposizione ad agenti cardiotossici, incluso gli agenti neoplastici, quali antracicline, o a droghe, alcool, malattie sessualmente trasmissibili; nel valutare l'esame obiettivo particolare attenzione deve essere posta ai segni di IC sinistra e destra, con particolare attenzione alla presenza di segni di pressione venosa giugulare elevata e terzo tono poiché questi hanno dimostrato di avere un significato prognostico negativo⁶. **(livello di evidenza VI)**

2. Iniziale ecocardiogramma bidimensionale con doppler o ventricolografia radioisotopica per determinare la funzione ventricolare sinistra

Sebbene l'anamnesi e l'esame fisico possano fornire notizie importanti circa la natura delle anomalie cardiache sottostanti, l'identificazione delle anomalie strutturali che portano alla IC generalmente richiedono sia immagini non invasive che invasive delle strutture cardiache. Il singolo test

diagnostico più utile nella valutazione dei pazienti con IC è l'ecocardiogramma bidimensionale accoppiato allo studio Doppler dei flussi. **(livello di evidenza VI)**

3. Iniziale ECG a 12 derivazioni e RX torace

Sia la radiografia del torace sia l'ECG a dodici derivazioni sono considerati fornire informazioni di base a molti pazienti, ma poiché essi sono non sensibili e non specifici, né l'RX torace né l'ECG da soli dovrebbero formare la base primaria per la determinazione delle anomalie cardiache specifiche responsabili dello sviluppo della IC.

(livello di evidenza VI)

4. Iniziale e successive valutazioni della capacità del paziente a svolgere attività di routine e desiderate della vita quotidiana

È importante la valutazione iniziale e successiva dello stato funzionale del paziente relativo soprattutto alla sua capacità di svolgere le varie attività della vita quotidiana; oltre alla valutazione delle classi NYHA possono essere utili il test dei 6 minuti e la misurazione del consumo di ossigeno.

(livello di evidenza VI)

5. Iniziale e successive valutazioni dello stato dei volumi

A tal fine risulta fondamentale il rilievo del peso corporeo, della presenza e di segni di congestione polmonare, di epatomegalia, edemi declivi e distensione giugulare. Al contrario segni di ipoperfusione periferica sono rappresentati da polso piccolo, cute fredda e pallida, tachicardia a riposo, alterazione dello stato mentale. **(livello di evidenza VI)**

6. Iniziale determinazione dell'emocromo, esame urine, elettroliti sierici (incluso calcio e magnesio), azotemia, creatinina, glicemia, test di funzionalità epatica e TSH

(livello di evidenza VI)

7. Monitorizzazione seriata di elettroliti sierici e funzione renale **(livello di evidenza VI)**

8. Cateterismo cardiaco con coronarografia in pazienti con angina che sono candidati alla rivascularizzazione

In pazienti con angina e alterata funzione ventricolare sinistra dovrebbero essere direttamente indirizzati alla coronarografia⁷. **(livello di evidenza II)**

FORZA B

1. Cateterismo cardiaco con coronarografia in pazienti con dolore toracico che non hanno avuto una valutazione della loro anatomia coronarica e che non hanno controindicazioni alla rivascolarizzazione coronarica

Circa un terzo dei pazienti con cardiomiopatia non ischemica lamentano episodi di dolore toracico che ricordano l'angina o che possono essere atipici nella loro presentazione. Poichè tali pazienti, se il dolore è di origine coronarica, traggono vantaggio dalle procedure di rivascolarizzazione, è consigliato in molte situazioni procedere direttamente all'esame coronarografico senza effettuare test non invasivi di valutazione della riserva coronarica. (livello di evidenza VI)

2. Cateterismo cardiaco con coronarografia in pazienti con nota o sospetta malattia coronarica ma senza angina che sono candidati per la rivascolarizzazione (livello di evidenza VI)

3. Test non invasivi per evidenziare ischemia in pazienti con malattia coronarica nota senza angina che potrebbero essere considerati per la rivascolarizzazione (livello di evidenza VI)

4. Test da sforzo massimale con misurazione della emogasanalisi e della saturazione dell'ossigeno per aiutare a determinare se la IC è la causa della limitazione all'esercizio quando il contributo della IC è incerto (livello di evidenza VI)

5. Test da sforzo massimale con misurazione dello scambio dei gas respiratori per identificare pazienti ad alto rischio che sono candidati per il trapianto cardiaco o altri trattamenti avanzati (livello di evidenza VI)

6. Determinazione del BNP in condizioni di urgenza per la valutazione dei pazienti con diagnosi di IC incerta

Elevati livelli plasmatici di BNP sono stati associati con ridotta frazione di eiezione ed elevata pressione di riempimento ventricolare sinistro⁸. La sua determinazione si è dimostrata utile in associazione alla valutazione clinica per differenziare la dispnea dovuta a IC da quella di altra ori-

gine in particolare in condizioni di urgenza⁹⁻¹¹.

(livello di evidenza VI)

7. **Screening per l'emocromatosi, per i disturbi del respiro sonno correlati o la determinazione dell'HIV in pazienti selezionati (livello di evidenza VI)**
8. **Determinazione degli anticorpi antinucleari, fattore reumatoide, acido vanilmandelico urinario, e metanefrine in pazienti selezionati (livello di evidenza VI)**
9. **Biopsia endomiocardica in pazienti nei quali un disordine specifico che potrebbe variare la terapia è sospettato (livello di evidenza VI)**

FORZA C

1. **Test non invasivi per definire la probabilità di malattia coronarica in pazienti con disfunzione ventricolare sinistra (livello di evidenza VI)**
2. **Monitorizzazione Holter in pazienti con una storia di infarto miocardico possono essere considerati per uno studio elettrofisiologico per documentare l'inducibilità ventricolare (livello di evidenza VI)**

FORZA D

1. **Biopsia endomiocardica nella valutazione di routine dei pazienti con IC (livello di evidenza VI)**
2. **Utilizzazione di routine di ECG ad alta risoluzione (livello di evidenza VI)**
3. **Coronarografia o test non invasivi ripetuti per determinazione della ischemia coronarica in pazienti nei quali la malattia coronarica è stata precedentemente esclusa come causa di disfunzione ventricolare sinistra (livello di evidenza VI)**
4. **Misurazione di routine dei livelli circolanti di neuroormoni**

Il ruolo della determinazione del BNP nell'identificazione e trattamento di pazienti con disfunzione ventricolare sinistra

sintomatica o asintomatica deve essere ancora chiaramente compreso, anche se soprattutto a livello di medicina del territorio, per il suo alto valore prognostico negativo, potrebbe trovare spazio in un percorso diagnostico che partendo dai sintomi e dai segni passi per il BNP e arrivi all'ecocardiografia. In questo ambito il dosaggio del BNP è risultato purtroppo poco utile nella valutazione della popolazione generale per la difficoltà di identificare un reale cut-off di normalità del BNP in quanto esistono vari fattori che possono determinare un aumento dei valori del BNP di per sé, come l'età avanzata, il sesso, l'insufficienza renale, la presenza di severa insufficienza mitralica. Anche alcune condizioni fisiologiche come l'esercizio fisico e la gravidanza possono aumentare i valori del BNP. Pertanto l'ipotesi più probabile di utilizzo in questo particolare setting resta quello della valutazione di pazienti con sintomi sospetti per scompenso o quelli con particolari fattori di rischio in tal senso (es: ipertensione arteriosa, diabete mellito, ECG alterato, familiarità per cardiomiopatia dilatativa).

(livello di evidenza VI)

3.4. TERAPIA

Il trattamento dello scompenso cardiaco cronico è finalizzato a migliorare il quadro sintomatico, ed è indirizzato a prevenire la progressione della disfunzione cardiaca, a ritardare la comparsa dei sintomi e a ridurre la mortalità. Gli obiettivi terapeutici consistono nel contrastare il rimodellamento cardiaco, l'attivazione neuroendocrina e delle citochine, la ritenzione dei fluidi e la disfunzione renale. Poichè l'insufficienza cardiaca è una sindrome complessa, l'approccio terapeutico può richiedere diverse strategie finalizzate a differenti obiettivi.

Trattandosi di un processo probabilmente lento, l'effetto di terapie preventive può manifestarsi solo dopo un certo periodo di tempo, contrariamente agli effetti spesso più rapidi dei trattamenti sintomatici.

L'importanza relativa degli obiettivi terapeutici può variare tra individui, dovrebbe tenere conto delle preferenze del paziente ben informato sulla malattia e sulle opzioni terapeutiche, può variare nel tempo e può richiedere aggiustamenti in base al variare delle condizioni cliniche.

I numerosi approcci terapeutici disponibili per il trattamento dell'insufficienza cardiaca comprendono misure di carattere generale, terapia farmacologica, dispositivi meccanici, elettrici ed interventi chirurgici.

Per una migliore stratificazione dei pazienti, come già descritto precedentemente, è utile distinguere nell'approccio terapeutico 4 stadi:

Stadio A: pazienti ad alto rischio di andare incontro a insufficienza cardiaca

Stadio B: pazienti asintomatici con disfunzione ventricolare sinistra

Stadio C: pazienti con disfunzione ventricolare sinistra con sintomi pregressi o in atto

Stadio D: pazienti con insufficienza cardiaca refrattaria allo stadio terminale

RACCOMANDAZIONI PER PAZIENTI ASINTOMATICI AD ALTO RISCHIO DI INSUFFICIENZA CARDIACA (STADIO A)

FORZA A

1. Controllo dell'ipertensione arteriosa in accordo con le linee guida internazionali

Elevati livelli di pressione arteriosa sia sistolica che diastolica rappresentano un fattore di rischio maggiore per lo sviluppo dell'insufficienza cardiaca^{12,13}. Alcuni trial randomizzati indicano che il precoce intervento con ACE-inibitori o con antagonisti recettoriali dell'angiotensina riduce significativamente l'incidenza di scompenso in popolazioni

ad alto rischio quali quelle con cardiopatia ischemica, diabete mellito isolato o associato a nefropatia, e ipertensione (HOPE, MICRO-HOPE, RENAAL, LIFE, EUROPA).

Negli ipertesi la progressione verso lo scompenso è ritardata anche dai calcioantagonisti (INSIGHT).

L'efficacia della prevenzione è dimostrata anche nell'anziano iperteso (SYST-EUR). **(livello di evidenza I)**

2. Trattamento delle dislipidemie

Devono essere trattate in accordo con le linee guida internazionali. Il trattamento ha dimostrato la capacità di ridurre la probabilità di morte e insufficienza cardiaca in pazienti con storia di infarto miocardico¹⁴. **(livello di evidenza II)**

3. Nei pazienti con diabete mellito (che sono tutti a rischio di sviluppare IC) il controllo glicemico dovrebbe avvenire in accordo con le più recenti linee guida.

4. Evitare comportamenti che possono aumentare il rischio di scompenso cardiaco

La prevenzione dell'insufficienza cardiaca costituisce un obiettivo primario. Molte potenziali cause di danno cardiaco possono essere prevenute o trattate e l'estensione del danno può essere ridotta, con la possibilità di ridurre l'incidenza dello scompenso e il suo impatto sulla salute pubblica.

In questa ottica sono auspicabili correzioni di stili di vita inadeguati, quali la sedentarietà, l'abuso di alcool, il fumo e uno scorretto comportamento alimentare.

(livello di evidenza VI)

5. Controllo della frequenza ventricolare in pazienti con tachiaritmia sopraventricolare

Poichè una tachicardia prolungata può di per sè condurre ad una cardiomiopatia anche in soggetti altrimenti sani, ogni sforzo deve essere fatto per eliminare o controllare la frequenza di risposta ventricolare nei pazienti con tachiaritmia sopraventricolare. **(livello di evidenza II)**

6. Trattamento dei disturbi tiroidei.

I disturbi tiroidei, che possono essere causa di danno cardiaco, devono essere trattati tempestivamente.

(livello di evidenza VI)

- 7. Valutazione periodica per sintomi e segni di IC in pazienti ad alto rischio sviluppare IC (livello di evidenza VI)**
- 8. Prevenzione secondaria secondo le linee guida correnti in pazienti con alto rischio di sviluppare IC e che hanno avuto eventi riferibili a vasculopatia aterosclerotica (livello di evidenza VI)**
- 9. Valutazione non invasiva in pazienti con storia familiare di cardiomiopatia o in coloro che hanno ricevuto interventi cardiotossici**

Non è indicata una valutazione non invasiva periodica della funzione ventricolare sinistra in pazienti a rischio; è ragionevole eseguire una valutazione ecocardiografica in pazienti selezionati come quelli con pesante storia familiare di cardiomiopatia o che hanno ricevuto farmaci cardiotossici^{15,16}. (livello di evidenza VI)

FORZA B

- 1. Uso degli ACE-inibitori in pazienti con storia di vasculopatia aterosclerotica, diabete mellito o ipertensione e associati fattori di rischio cardiovascolare**

In un trial di ampie dimensioni (HOPE) il trattamento a lungo termine con ACE-inibitori ha ridotto il rischio di morte per cause cardiovascolari, di infarto miocardico e di sviluppo di insufficienza cardiaca in pazienti con malattia vascolare stabilizzata, anche quando il trattamento era iniziato prima dello sviluppo della disfunzione sistolica ventricolare sinistra. Un recente trial di trattamento con ACE-inibitori vs placebo non ha evidenziato riduzioni nell'endpoint primario combinato anche se l'analisi post hoc ha mostrato una certa riduzione nella ospedalizzazione¹⁷. (livello di evidenza II)

- 2. Antagonisti dei recettori dell'angiotensina II possono essere utili per prevenire l'IC in pazienti che hanno una storia di malattia vascolare aterosclerotica, diabete mellito o ipertensione arteriosa con associati fattori di rischio cardiovascolare (livello di evidenza VI)**

FORZA C

- 1. Uso routinario di supplementi nutrizionali per prevenire lo sviluppo di una cardiopatia organica (livello di evidenza VI)**

RACCOMANDAZIONI PER PAZIENTI CON DISFUNZIONE VENTRICOLARE SINISTRA ASINTOMATICI (STADIO B)

FORZA A

- 1. Tutte le raccomandazioni per lo Stadio A dovrebbero essere applicate a pazienti con anomalie strutturali cardiache che non hanno sviluppato IC (livello di evidenza come precedentemente indicato)**
- 2. Uso dei Beta-bloccanti e degli ACE-inibitori in pazienti con recente o pregresso infarto miocardio indipendentemente dalla frazione di eiezione**

Vi sono evidenze che ACE-inibitori (SAVE, AIRE, GISSI 3, TRACE), sartani (VALIANT, OPTIMAAL) possono ritardare la progressione dello scompenso nei pazienti con storia di infarto con e senza disfunzione ventricolare sinistra. Al pari degli ACE-inibitori i beta-bloccanti hanno dimostrato di ritardare la progressione dello scompenso oltre a ridurre la mortalità nei pazienti che hanno avuto un infarto miocardico^{18,19}. **(livello di evidenza I)**

- 3. Uso dei beta-bloccanti in pazienti con ridotta frazione di eiezione indipendentemente dall'aver avuto un infarto miocardio**

Sebbene manchino studi controllati, i beta-bloccanti in pazienti con bassa frazione di eiezione asintomatici sono consigliati (SAVE). **(livello di evidenza II)**

- 4. Uso degli ACE-inibitori in pazienti con ridotta funzione sistolica ventricolare sinistra indipendentemente dall'aver avuto un infarto miocardico.**

Il trattamento a lungo termine con ACE-inibitori ha dimostrato di rallentare l'inizio dei sintomi e ridurre il rischio

combinato mortalità e ospedalizzazione in pazienti asintomatici con disfunzione ventricolare sinistra indipendentemente dall'eziologia ischemica o primitiva della cardiopatia (SOLVD). **(livello di evidenza II)**

5. Uso di un bloccante dei recettori per l'angiotensina II in pazienti post-infartuati senza IC che sono intolleranti agli ACE-inibitori ed hanno una bassa FE

Nello studio VALIANT il valsartan si è dimostrato altrettanto efficace del captopril nel ridurre la mortalità nei pazienti post-infarto con bassa FE. **(livello di evidenza II)**

6. Trattamento dei pazienti dopo infarto miocardico acuto asintomatici per IC secondo le linee guida correnti (livello di evidenza VI)

7. Rivascularizzazione coronarica in pazienti asintomatici per IC in accordo con le linee guida correnti (livelli di evidenza I)

8. Sostituzione valvolare o riparazione della valvola in pazienti con stenosi o insufficienza valvolare emodinamicamente significative asintomatici in accordo con le linee guida correnti

Pazienti con stenosi o insufficienza valvolare aortica o mitralica, anche con funzione ventricolare compromessa, dovrebbero essere valutati per l'intervento chirurgico^{20,21}. **(livello di evidenza II)**

FORZA B

1. Uso di ACE-inibitori o bloccanti dei recettori per l'angiotensina II in pazienti con ipertensione arteriosa e ipertrofia ventricolare sinistra senza sintomi di IC (livello di evidenza II)

2. Uso di bloccanti dei recettori dell'angiotensina II in pazienti asintomatici con bassa FE intolleranti agli ACE inibitori (livello di evidenza VI)

3. Uso di un defibrillatore impiantabile in pazienti con cardiopatia ischemica almeno 40 giorni dopo un infarto miocardico con una FE uguale o inferiore al 30% in

classe NYHA I in terapia medica cronica ottimale con aspettativa di vita superiore a 1 anno con un buon stato funzionale

Lo studio MADIT II ha dimostrato l'utilità dell'impianto di un defibrillatore in pazienti asintomatici con cardiopatia ischemica post-infartuale con FE uguale o inferiore al 30%. **(livello di evidenza II)**

É molto importante una reale ottimizzazione della terapia medica ed aspettare un congruo periodo (circa 6 mesi considerando i tempi di up-titration degli ACE-inibitori e dei beta-bloccanti) prima di impiantare il paziente, in modo da valutare un eventuale incremento della FE che potrebbe far rivalutare la necessità dell'impianto stesso.

FORZA C

1. Uso di un defibrillatore impiantabile in pazienti con cardiomiopatia non ischemica con una FE uguale o inferiore al 30% in classe NYHA I in terapia medica cronica ottimale con aspettativa di vita superiore a 1 anno con un buon stato funzionale

I trial per stabilire l'utilità di un defibrillatore in pazienti con cardiomiopatia non ischemica non hanno arruolato pazienti in classe funzionale I e quindi l'efficacia in questa popolazione non è conosciuta. **(livello di evidenza VI)**.

FORZA D

I seguenti trattamenti non sono raccomandati:

- 1. Trattamento con digitale in pazienti con disfunzione ventricolare sinistra e ritmo sinusale (livello di evidenza VI)**
- 2. Uso routinario di supplementi nutrizionali (livello di evidenza VI)**
- 3. Uso dei calcio antagonisti con effetto inotropo negativo può essere dannoso nei pazienti asintomatici con bassa FE dopo infarto miocardico (livello di evidenza VI)**

RACCOMANDAZIONI PER IL TRATTAMENTO DEI PAZIENTI CON DISFUNZIONE VENTRICOLARE SINISTRA SINTOMATICA (STADIO C)

Obiettivi del trattamento

Il trattamento dello scompenso cardiaco cronico è finalizzato a migliorare il quadro sintomatico, ed è indirizzato a prevenire la progressione della disfunzione cardiaca, a ritardare la comparsa dei sintomi e a ridurre la mortalità. Gli obiettivi terapeutici consistono nel contrastare il rimodellamento cardiaco, l'attivazione neuroendocrina e delle citochine, la ritenzione dei fluidi e la disfunzione renale. Poiché l'IC è una sindrome complessa, l'approccio terapeutico può richiedere diverse strategie finalizzate a differenti obiettivi.

Trattandosi di un processo probabilmente lento, l'effetto di terapie preventive può manifestarsi solo dopo un certo periodo, contrariamente agli effetti spesso più rapidi dei trattamenti sintomatici.

L'importanza relativa degli obiettivi terapeutici può variare tra individui, dovrebbe tenere conto delle preferenze del paziente ben informato sulla malattia e sulle opzioni terapeutiche, può variare nel tempo e può richiedere aggiustamenti in base al variare delle condizioni cliniche. I numerosi approcci terapeutici disponibili per il trattamento dell'insufficienza cardiaca comprendono misure di carattere generale, terapia farmacologica, dispositivi meccanici, elettrici ed interventi chirurgici.

Gestione dell'insufficienza cardiaca cronica

L'approccio terapeutico all'IC cronica dovuta a disfunzione cardiaca sistolica prevede la terapia farmacologica, una serie di raccomandazioni generali ed altre misure non farmacologiche quali i dispositivi meccanici e la chirurgia.

Nell'appendice sono riportati i principali trial di terapia, farmacologica e non, effettuati nello scompenso cardiaco (ripor-

tati in ordine alfabetico). I tipi di approccio attualmente disponibili sono descritti in Tabella 1 e vengono di seguito trattati singolarmente, con consigli pratici per il loro utilizzo.

L'approccio al trattamento di sottogruppi specifici di pazienti, ad esempio gli anziani, o dell'insufficienza cardiaca dovuta ad una disfunzione diastolica predominante è trattato successivamente. Le cause più frequenti di aggravamento dello scompenso sono riportate in Tabella 2.

Terapia farmacologica

È responsabilità del medico prescrittore controllare la dose del farmaco, le controindicazioni e gli effetti indesiderati.

Questo documento dovrebbe essere letto come guida al trattamento più che come protocollo da seguire in tutti i pazienti. Il trattamento farmacologico deve essere adeguato per il singolo paziente con l'aiuto del consiglio dello specialista quando appropriato. In generale le dosi dei farmaci che migliorano i sintomi e la tolleranza all'esercizio possono essere aggiustate in base alla risposta del paziente, ma i farmaci che aumentano la sopravvivenza o riducono le ospedalizzazioni dovrebbero essere prescritti alle dosi dimostrate efficaci nei trials, o se ciò non è possibile, almeno alla massima dose tollerata.

FORZA A

1. Diuretici nei pazienti con segni di ritenzione di liquidi

Diuretici dell'ansa, tiazidici e metolazone

I diuretici precedono l'avvento dei trials controllati randomizzati e non vi sono grandi studi clinici di confronto randomizzato con placebo sulla sopravvivenza. I diuretici sono essenziali per il trattamento sintomatico quando vi è un evidente sovraccarico di liquidi come nel caso di congestione polmonare od edema periferico. L'uso dei diuretici comporta un rapido miglioramento della dispnea.

Tabella 1 - Trattamento farmacologico e non farmacologico per lo scompenso cardiaco cronico

Terapia farmacologica

- Inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE)
- Diuretici
- Antagonisti dei beta-recettori
- Antagonisti dei recettori dell'angiotensina
- Glicosidi cardiaci
- Vasodilatatori (nitriti/idralazina)
- Agenti inotropi positivi
- Anticoagulanti
- Agenti antiaritmici

Terapia non farmacologica

(Dispositivi meccanici e chirurgia)

- Rivascolarizzazione (interventi mediante cateterismo e chirurgia), altre forme di chirurgia
- Pacemaker antibradicardici
- Terapia elettrica di resincronizzazione ventricolare
- Defibrillatori-cardiovertitori impiantabili (ICD)
- Ablazione con catetere a radiofrequenza
- Trapianti di cuore, dispositivi di assistenza ventricolare, cuore artificiale
- Ultrafiltrazione
- Ossigeno terapia

Educazione dei pazienti e delle famiglie

Controllo del peso

Misure dietetiche

- Sale
- Liquidi
- Alcool
- Obesità
- Calo di peso anormale
- Supplementi nutrizionali "naturali"

Tabella 1 - segue - Trattamento farmacologico e non farmacologico per lo scompenso cardiaco cronico

Fumo

Viaggi

Attività sessuale

Vaccinazioni

Gestione della terapia

- Aderenza al trattamento
- Farmaci da evitare o da assumere con attenzione

Stile di vita

- Riposo
- Attività fisica
- Attività lavorativa.
- Addestramento all'esercizio

Assistenza

- Monitorizzazione e follow-up
- Comunicazione

Da: Remme WJ, Swedberg K; Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure, European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. Eur Heart J 2001;22:1527-1560, modif.

Una metanalisi recentemente pubblicata²² suggerisce il ruolo dei diuretici nel ridurre il rischio di instabilizzazione e nell'aumentare la tolleranza allo sforzo. (**livello di evidenza II**). È pratica clinica iniziare con una dose bassa e incrementarla in caso di ritenzione idrica sotto controllo della funzione renale. La dose del diuretico è flessibile (con variazioni in aumento o in riduzione) e può essere modificata anche dal paziente opportunamente educato. Il sovradosaggio può provocare ipovolemia, ipotensione e compromissione renale. Se possibile, i diuretici dovrebbero essere sempre somministrati in associazione con gli ACE-inibitori.

Tabella 2 - Cause più frequenti di peggioramento dell'insufficienza cardiaca

Non cardiache

- Mancata osservanza del regime prescritto (sale, liquidi, farmaci)
- Farmaci di recente prescrizione (antiaritmici diversi dall'amiodarone, beta-bloccanti, farmaci antiinfiammatori non steroidei, verapamil, diltiazem)
- Abuso di alcool
- Disfunzione renale (uso eccessivo di diuretici)
- Infezione
- Embolia polmonare
- Disfunzione tiroidea (ad es. amiodarone)
- Anemia
- Ipertensione arteriosa non controllata

Cardiache

- Fibrillazione atriale
- Altre aritmie sopraventricolari e ventricolari
- Bradicardia
- Comparsa o peggioramento di rigurgito mitralico o tricuspide
- Ischemia miocardica (frequentemente asintomatica) o infarto miocardico
- Eccessiva riduzione del pre-carico (diuretici + ACE-inibitori/nitroderivati)

Da: Swedberg K; Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure, European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. Eur Heart J 2005;26:1115-40, modif.

Raccomandazioni dettagliate e i principali effetti collaterali sono contenuti nelle Tabelle 3-4.

I diuretici dell'ansa, i tiazidici e il metolazone sono usati tutti nelle varie fasi di trattamento dell'insufficienza cardiaca. Una leggera insufficienza cardiaca può essere trattata con un diuretico tiazidico, ma quando questa peggiora è neces-

sario di solito un diuretico dell'ansa. I pazienti con scompenso severo spesso richiedono dosi crescenti di diuretico. Ciò può essere dovuto ad un peggioramento della funzione renale o ad un minor assorbimento gastrointestinale della furosemide. In questi casi è da considerare la prescrizione di torasemide a stabile biodisponibilità e migliore assorbimento intestinale. La somministrazione dei farmaci per via endovenosa ed in particolare l'infusione continua per via endovenosa spesso supera la resistenza ai diuretici.

I diuretici tiazidici sono meno efficaci, in particolare se la velocità di filtrazione glomerulare scende al di sotto di 30 ml/min, una situazione questa che si incontra comunemente nei pazienti anziani con insufficienza cardiaca. Nell'insufficienza cardiaca grave, i tiazidici svolgono un'azione sinergica con i diuretici dell'ansa e possono essere usati in combinazione. È probabile che tale combinazione sia superiore in termini di efficacia o di effetti negativi rispetto all'aumento della dose di un diuretico dell'ansa.

Il metolazone è un potente diuretico, spesso usato come l'ultimo farmaco cui ricorrere in aggiunta ai diuretici dell'ansa.

Diuretici risparmiatori di potassio (triamterene, amiloride, spironolattone)

I diuretici risparmiatori di potassio devono essere prescritti solo in caso di persistenza dell'ipopotassiemia nonostante trattamento con ACE-inibitore o sartano o, nell'insufficienza cardiaca grave, nonostante l'associazione tra ACE-inibitore, sartano e spironolattone a basso dosaggio.

(livello di evidenza VI)

In pazienti che non tollerano dosi anche molto basse di antagonisti dell'aldosterone a causa della presenza di iperpotassiemia o insufficienza renale possono essere usati amiloride o triamterene. I supplementi di potassio per via orale sono efficaci nel mantenimento delle riserve di potassio durante il trattamento con diuretici; nei casi gravi si possono somministrare supplementi di magnesio²³.

Tabella 3 - Diuretici

Trattamento iniziale con diuretici:

- Diuretici dell'ansa o tiazidici
- Sempre somministrati in aggiunta ad un ACE-inibitore
- Non usare tiazidici se VFG < 30 ml/min, tranne nei casi di terapia sinergica con diuretici dell'ansa

Risposta insufficiente:

1. Aumentare la dose di diuretico
2. Associare diuretico dell'ansa e tiazidico
3. In presenza di una ritenzione persistente dei liquidi, somministrare diuretici dell'ansa due volte al giorno
4. Nell'insufficienza cardiaca cronica grave aggiungere il metolazone con misurazione frequente della creatinina e degli elettroliti

Diuretici risparmiatori di potassio: triamterene, amiloride, spironolattone

- Usare solo in caso di persistenza di ipopotassiemia dopo l'inizio della terapia con ACE-inibitori o/e sartano, diuretici
- Iniziare con una somministrazione a basso dosaggio per 1 settimana, controllare il potassio plasmatico e la creatinemia dopo 5-7 giorni e titolare di conseguenza. Ricontrollare ogni 5-7 giorni fino a quando i valori del potassio non si stabilizzano

VFG = velocità di filtrazione glomerulare;

ACE = enzima di conversione dell'angiotensina

Da: Swedberg K; Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure, European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. Eur Heart J 2005;26:1115-40, modif.

L'uso di tutti i diuretici risparmiatori di potassio va controllato attraverso misurazioni ripetute della creatinemia e del potassio. Un approccio pratico prevede il controllo della creatinemia e del potassio ogni 5-7 giorni dall'inizio del trattamento fino a quando i valori non si stabilizzano. Successivamente, i controlli possono essere effettuati ogni 3-6 mesi.

Tabella 4 - Diuretici (per via orale): dosaggi ed effetti collaterali

	Dose iniziale (mg)	Dose giornaliera massima consigliata (mg)	Principali effetti collaterali		
Diuretici dell'ansa					
Furosemide	20-40	250-500	Ipotassiemia, Ipmagnesiemia, Iposodiemia,		
Bumetanide	0.5-1.0	5-10	Iperuricemia, Intolleranza al glucosio		
Torasemide	5-10	100-200	Alterazione dell'equilibrio acido-base		
Tiazidi					
Idroclorotiazide	25	50-75	Ipotassiemia, Ipmagnesiemia, Iposodiemia,		
Metolazone	2,5	10	Iperuricemia, intolleranza al glucosio		
Indapamide	2,5	25	Alterazione dell'equilibrio acido-base, ipopotassiemia		
Diuretici risparmiatori di potassio					
	+A/S	-A/S	+A/S	-A/S	
Amiloride	2,5	5	20	40	Iperpotassiemia, eruzione cutanea
Triamterene	25	50	100	200	Iperpotassiemia
Spironolattone	25	50	50	100-200	Iperpotassiemia ginecomastia

Da: Swedberg K; Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure, European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. Eur Heart J 2005;26:1115-40, modif.

2. ACE-inibitori in tutti i pazienti a meno che non vi siano controindicazioni al loro utilizzo.

Gli ACE-inibitori sono raccomandati nei pazienti con insufficienza cardiaca sintomatica dovuta a disfunzione sistolica ventricolare sinistra.

L'ACE-inibizione migliora sensibilmente la sopravvivenza ed i sintomi e riduce l'ospedalizzazione dei pazienti con insufficienza cardiaca moderata e grave associata a disfunzione sistolica ventricolare sinistra (CONSENSUS, SOLVD-T, V-HeFT II). **(livello di evidenza I)**

In assenza di congestione gli ACE-inibitori dovrebbero essere prescritti da soli, in presenza di congestione, gli ACE-inibitori dovrebbero essere prescritti in associazione al diuretico. Una meta-analisi condotta su 12.763 pazienti con disfunzione ventricolare sinistra e/o insufficienza cardiaca facenti parte di cinque larghi studi controllati, di cui tre comprendenti pazienti post infartuati, ha dimostrato che l'ACE-inibizione riduce sensibilmente la mortalità, i ricoveri ospedalieri per insufficienza cardiaca e il re-infarto, indipendentemente dall'età, dal sesso e dall'uso concomitante di diuretici, aspirina e beta-bloccanti²⁴. I benefici sono risultati evidenti qualsiasi fosse la funzione ventricolare sinistra basale. Inoltre, gli ACE-inibitori possono prevenire l'ulteriore deterioramento della funzione ventricolare sinistra ed attenuare l'ulteriore dilatazione cardiaca.

Gli effetti collaterali più gravi o frequenti sono l'ipotensione, la sincope, l'insufficienza renale, l'iperkalemia, la tosse e l'angioedema. In questi casi l'ACE-inibitore va sostituito con gli antagonisti del recettore dell'angiotensina, meglio tollerati.

Variazioni nella pressione sistolica e diastolica ed aumenti della creatininemia plasmatica sono in genere minimi nei pazienti normotesi. Un'insufficienza renale moderata ed una pressione arteriosa relativamente bassa (creatininemia plasmatica fino a 250 $\mu\text{mol/L}$ o 3 mg/dL e pressione sistolica ≥ 90 mmHg) non rappresentano delle controindicazioni al trattamento con ACE-inibitori. La creatininemia plasmatica

può aumentare del 10-15% nei pazienti con insufficienza cardiaca grave, indipendentemente dalla creatininemia basale. Nella maggior parte di questi pazienti, i livelli della creatinina rimarranno stabili o diminuiranno verso i valori di pre-trattamento se il trattamento viene continuato. Va sottolineato che, in generale, la mortalità è maggiore tra i pazienti con elevata creatininemia e che questi pazienti in particolare traggono vantaggio dal trattamento con ACE-inibitori. Il rischio di ipotensione e di disfunzione renale aumenta nei pazienti con insufficienza cardiaca grave, in quelli trattati con elevate dosi di diuretici, nei pazienti anziani e nei pazienti con disfunzione renale o iposodiemia. Inoltre, le variazioni di potassio plasmatico sono in genere minime (0,2 mmol/L). Una leggera iperpotassiemia non costituisce una controindicazione all'uso degli ACE-inibitori. Lo sono invece livelli di potassio plasmatico >5,5 mmol/L. In caso di prescrizione di diuretici risparmiatori di potassio per la correzione dei livelli di potassio plasmatico, questi dovranno essere sospesi all'inizio della terapia con ACE-inibitori. La stenosi bilaterale delle arterie renali e l'angioedema verificatesi nel corso di una precedente terapia con ACE-inibitori rappresentano una controindicazione assoluta per l'inizio del trattamento con ACE-inibitori. In quest'ultimo caso un sartano può essere preso in considerazione.

Dose

Al fine di ridurre la morbilità e la mortalità a lungo termine, la somministrazione degli ACE-inibitori deve mirare al conseguimento delle dosi utilizzate in larghi studi clinici controllati (ATLAS). (**livello evidenza II**) Gli ACE-inibitori non dovrebbero essere dosati sulla base del miglioramento sintomatico. (**livello evidenza VI**)

L'effetto dell'ACE-inibizione nell'insufficienza cardiaca è stato provato con dosi di riferimento che sono in genere più elevate di quelle usate nella pratica clinica. Inoltre, nello studio ATLAS, la morbilità espressa come ricoveri ospedalieri per insufficienza cardiaca è stata minore nei pazienti

con posologia degli ACE-inibitori più alta rispetto a quelli con regime più basso.

I dosaggi iniziali e di mantenimento degli ACE-inibitori consigliati ed approvati per il trattamento dell'insufficienza cardiaca in Europa sono indicati in Tabella 5. La dose dell'ACE-inibitore dovrebbe essere sempre bassa all'inizio e poi incrementata fino alla dose di riferimento.

La Tabella 6 raccoglie alcuni consigli relativi all'avvio della terapia con un ACE-inibitore.

3. Sartani nei pazienti intolleranti agli ACE-inibitori

Gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II sono una buona alternativa nei pazienti che non tollerano gli ACE-inibitori per tosse, ipotensione sintomatica o disfunzione renale (VAL-HeFT, RESOLVD, CHARM alternative). (**livello di evidenza I**) Essi infatti riducono significativamente la mortalità cardiovascolare e le ospedalizzazioni per scompenso, senza significativi effetti collaterali quando confrontati con placebo.

Confronti diretti tra sartani e ACE-inibitori nello scompenso cardiaco cronico non hanno dimostrato la superiorità dei sartani e pertanto nei pazienti con IC l'ACE-inibitore dovrebbe costituire la prima scelta terapeutica (OPTIMAAL, CHARM). (**livello di evidenza I**)

Effetti collaterali

Ipotensione e disfunzione renale reversibile sono i più comuni seri effetti collaterali.

Dose

Le dosi degli AT2 bloccanti studiati sono riportate nella Tabella 5. Il fatto che le basse dosi utilizzate nell'ELITE II e nell'OPTIMAAL trial (losartan 50 mg/die) fossero associate con un'assenza di beneficio per i sartani verso il captopril, mentre le alte dosi di candesartan (target 32 mg/die) o valsartan (320 mg/die) fossero associate a un significativo miglioramento prognostico (CHARM added and alternative e VAL-HeFT) fa supporre che sia richiesta un'alta do-

Tabella 5 - Dosi di ACE-inibitori e AT 2 bloccanti

Farmaco	Dose di avvio	Dose di mantenimento
ACE-inibitori		
Benazepril	2,5 mg 1 v/die	5-10 mg 2 v/die
Captopril	6,25 mg 3 v/die	25-50 mg 3 v/die
Cilazapril	0,5 mg 1 v/die	1-2.5 mg 1 v/die
Enalapril	2,5 mg 2 v/die	10-20 mg 2 v/die
Fosinopril	5-10 mg 1 v/die	20-40 mg 1 v/ die
Lisinopril	2,5-5 mg 1 v/die	20-40 mg 1 v/die
Perindopril	2 mg 1 v/die	4-8 mg 1 v/die
Quinapril	2,5-5 mg 1 v/die	5-10 mg 1-2 v/die
Ramipril	1,25-2,5 mg 1 v/die	5-10 mg 1 v/die
Trandolapril	1 mg 1 v/die	4 mg 1 v/die
Zofenopril	7,5 mg 1 v/die	30 mg 1 v/die
AT 2 bloccanti		
Losartan		50–100 mg 1 v/die
Valsartan		80–320 mg 1 v/die
Irbersartan		150–300 mg1 v/die
Candersartan cilexetil		4–8–16–32 mg 1 v/die
Telmisartan		40–80 mg 1 v/die
Eprosartan		400–800 mg 1 v/die

se di sartano per ottenere benefici almeno pari a quelli dell'ACE-inibitore. (**livello evidenza I**) É raccomandabile un avvio a bassa dose con gradualità incrementi sotto controllo come per l'ACE-inibitore, anche se i sartani sembrano meglio tollerati dell'ACE-inibitore.

4. Beta-bloccanti in tutti i pazienti clinicamente stabili, in assenza o con minimi segni di ritenzione idrica, a meno che non esistano controindicazioni. Il loro utilizzo è sconsigliato in chi recentemente è stato sottoposto a terapia con inotropi positivi in infusione endovenosa (con l'eccezione del levosimendan).

I beta-bloccanti sono consigliati per il trattamento di tutti i pazienti con insufficienza cardiaca stabile, lieve, moderata e grave derivante da cardiomiopatie ischemiche e non, asso-

Tabella 6 - Consigli per l'avvio di un ACE-inibitore

Cominciare con una dose bassa

Valutare la necessità ed il dosaggio di diuretici e vasodilatatori

Evitare l'eccessiva diuresi prima del trattamento. Ridurre o sospendere gli eventuali diuretici per 24 ore

Può essere opportuno iniziare il trattamento la sera, in posizione supina, per minimizzare il potenziale effetto negativo sulla pressione anche se non esistono dati in pazienti con insufficienza cardiaca a sostegno di questa misura

Avvio da effettuarsi dallo specialista in caso di:

1. Eziologia non definita
2. Malattia valvolare come causa primaria
3. Insufficienza cardiaca grave
4. Pressione sistolica <100 mm Hg
5. Creatininemia plasmatica >150 $\mu\text{mol/L}$ o 1,8 mg/dl
6. Sodio plasmatico <135 mmol/L
7. Dose di furosemide in atto > 75 mg die

Informare il paziente dei benefici attesi: miglioramento dei sintomi, prevenzione dello scompenso e potenzialmente prolungamento della vita.

Avvertire il paziente che il miglioramento sintomatologico avverrà dopo qualche tempo (settimane, mesi) e informarlo dei principali effetti secondari (ipotensione sintomatica, tosse,..)

Raddoppiare la dose ad intervalli almeno quindicinali

Raggiungere la dose target o la massima tollerata

Ricordare che un ACE-inibitore a bassa dose è meglio che la non somministrazione di un ACE-inibitore

Monitorare funzionalità renale, elettroliti e pressione arteriosa prima di avviare il trattamento, e poi 1-2 settimane dopo ogni incremento di dose, a 3 mesi e poi a intervalli di 6 mesi; nel caso in cui il trattamento vari; più frequentemente nei pazienti con storia passata o presente di disfunzione renale o disionia e durante ogni ospedalizzazione

Tabella 6 - segue - Consigli per l'avvio di un ACE-inibitore: Problemi

Ipotensione asintomatica:

- Usualmente non richiede cambiamenti di terapia

Ipotensione sintomatica:

- Se capogiri, confusione mentale, ecc. sospendere nitrati, calcioantagonisti o altri vasodilatatori
- Se non segni di congestione: ridurre la dose di diuretico
- Se queste misure non risolvono il problema, considerare il sartano e chiedere consulto specialistico

Tosse:

- Frequente nei pazienti fumatori cronici e broncopneumopatici
- Sintomo di congestione polmonare, da escludere
- Effetto collaterale dell'ACE-inibitore (circa 5%). Nel caso, sostituire con sartano

Peggioramento della funzione renale:

- Piccoli incrementi di azotemia, creatinina e potassio sono attesi con l'avvio della terapia: se asintomatici non è necessaria variazione della terapia
- Incrementi fino a 50% del valore basale o fino a 200 $\mu\text{mol/L}$ o 2,5 mg/dl sono tollerabili
- Incrementi di potassio fino a $\leq 5,5$ mmol/l sono tollerabili
- Se azotemia, creatinina e potassio salgono maggiormente, considerare la sospensione di altri farmaci nefrotossici (es. FANS), vasodilatatori non essenziali (es. calcioantagonisti, nitrati), supplementi o risparmiatori di potassio (es. triamterene, amiloride) e, se non c'è congestione, ridurre la dose di diuretico. Considerare il sartano e chiedere visita specialistica.
- Se la funzionalità renale peggiora ulteriormente (potassio > 6 mmol/L, creatinina $> 100\%$ o > 350 $\mu\text{mol/L}$ o 3,5 mg/dl) sospendere l'ACE-inibitore e chiedere visita specialistica.

ciate a ridotta frazione di eiezione ventricolare sinistra, in classe NYHA II-IV, in terapia standard, inclusi diuretici ed ACE-inibitori, a meno che non vi sia una specifica controindicazione. **(livello di evidenza I)**

Nei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra sistolica asintomatica e sintomatica, conseguente ad un infarto acuto del miocardio, si raccomanda la somministrazione di beta-bloccanti in aggiunta all'ACE-inibizione per ridurre la mortalità. **(livello di evidenza II)**

La prima raccomandazione si basa sui dati ottenuti da molti grandi studi randomizzati condotti su pazienti in classe NYHA II-IV, utilizzando il carvedilolo (ANZ, COPERNICUS, US CARVEDILOL), il bisoprololo (CIBIS-II) ed il metoprololo succinato (MDC, MERIT-HF, RESOLVD Beta-Blocker) ed il nebivololo (SENIORS); la seconda sullo studio CAPRICORN in cui è stata valutata l'efficacia del carvedilolo. Carvedilolo, bisoprololo e metoprololo sono stati associati ad una riduzione a lungo termine della mortalità totale, della mortalità cardiovascolare, della morte improvvisa e della morte dovuta a progressione dell'insufficienza cardiaca. Inoltre, la terapia con beta-bloccante riduce l'ospedalizzazione (per tutte le cause, per causa cardiovascolare e per insufficienza cardiaca), migliora la classe funzionale e rallenta la progressione della malattia.

I benefici dei beta-bloccante sono stati costantemente osservati in sottogruppi di diversa età, sesso, classe funzionale, frazione di eiezione ventricolare sinistra e cardiopatie di base e sono additivi ai benefici indotti dalla inibizione dell'asse renina angiotensina ottenuto con ACE-inibitore o sartano. I beta-bloccanti costituiscono l'unica classe di farmaci che induce un significativo miglioramento della funzione ventricolare sinistra, in pazienti con e senza eziologia ischemica. Gli effetti positivi sono additivi a quelli indotti dagli ACE-inibitori (CARMEN, COPERNICUS).

(livello di evidenza I)

Sebbene sia stato dimostrato che molti beta-bloccanti usati per il trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica favoriscano una riduzione della mortalità e dei ricoveri ospedalieri un vantaggio non significativo sulla sopravvivenza è risultato nel trial BEST nel quale era valutato il bucindololo e non è tuttora definito se si tratti di effetto di classe, cioè legato al

solo blocco dei recettori adrenergici. (**livello di evidenza II**) Quindi, al momento, si possono consigliare solo il bisoprololo, il carvedilolo, il metoprololo succinato ed il nebivololo. Nello studio COMET nel quale è stato eseguito un confronto diretto tra metoprololo tartrato (β_1 -selettivo) vs carvedilolo (non selettivo) la mortalità totale è risultata maggiormente ridotta dal carvedilolo. Il possibile (anche se non ancora certo) vantaggio terapeutico del carvedilolo potrebbe essere spiegato da un blocco adrenergico più completo e dal contemporaneo blocco dei recettori alpha, o da altri effetti ancillari.

Nello studio SENIORS è stata dimostrata l'efficacia del nebivololo in pazienti anziani con IC nel ridurre l'end-point combinato mortalità globale più ospedalizzazioni per cause cardiovascolari. Sono necessari ulteriori dati per stabilire gli effetti dei beta-bloccanti in certi gruppi demografici, quali ad esempio i soggetti anziani (> 75 anni), in pazienti affetti da fibrillazione atriale e da comorbidità. Gli studi epidemiologici fino a oggi pubblicati però testimoniano a favore dell'efficacia del beta-bloccante anche in questi sottogruppi.

Effetti collaterali e problemi

I beta-bloccanti possono ridurre eccessivamente la frequenza cardiaca, indurre una temporanea depressione miocardica ed accelerare l'insorgenza dell'insufficienza cardiaca. Inoltre, i beta-bloccanti possono provocare o peggiorare l'asma bronchiale ed indurre una vasocostrizione periferica. L'azione dei beta-bloccanti è bifasica. Un'azione farmacologica strettamente legata al blocco dei recettori beta, quindi immediata e transitoria che tra l'altro comporta una riduzione della funzione inotropica e un'azione biologica che attraverso la modificazione di espressioni genetiche modifica aspetti fondamentali della biologia miocardica indicando un aumento dell'inotropismo e un rimodellamento favorevole della struttura del cuore. L'effetto biologico richiede mesi per esprimersi in modo clinicamente significativo. Pertanto, la terapia deve essere iniziata sotto attento controllo, perché

Tabella 7 - Raccomandazioni per la terapia iniziale con beta-bloccante

Il trattamento può essere avviato dal medico di medicina generale esperto nella gestione dello scompenso cardiaco cronico.

Le controindicazioni sono:

- Asma bronchiale
- Grave malattia bronchiale
- Bradicardia sintomatica o ipotensione

I seguenti pazienti devono essere seguiti dallo specialista o in collaborazione con lo specialista:

- Insufficienza cardiaca grave in classe III/IV
- Eziologia sconosciuta
- Controindicazioni relative: bradicardia, pressione bassa
- Intolleranza alle basse dosi
- Sospensione dei beta-bloccanti precedentemente somministrati a causa dei sintomi
- Sospetto di asma o malattia bronchiale

I pazienti dovrebbero essere in terapia di base con ACE-inibitori o, se intolleranti, con sartano

Le condizioni del paziente devono essere relativamente stabili senza necessità di terapia inotropica endovenosa e senza segni di marcata ritenzione di liquidi

Iniziare con una dose molto bassa (Tabella 15) fino ad arrivare alle dosi di mantenimento che si sono dimostrate efficaci nei trial di riferimento. La dose deve essere raddoppiata ogni 1-2 settimane, se la dose precedente è stata ben tollerata. Nella maggior parte dei pazienti l'aggiustamento posologico può essere effettuato in ambulatorio

Raggiungere la dose target o, almeno, la massima tollerata

Ricordare che beta-bloccante a bassa dose è meglio che assenza di beta-bloccante

Monitorare la frequenza cardiaca, la pressione arteriosa, lo stato clinico (sintomi, segni di congestione o bassa portata, peso corporeo)

Controllare la funzionalità renale e gli elettroliti 1-2 settimane dopo l'avvio della terapia e 1-2 settimane dopo l'ultimo incremento di dose. Non sospendere bruscamente il beta-bloccante (rischio di rebound con aumento dell'ischemia miocardica e di aritmie)

Tabella 7 -segue - Raccomandazioni per la terapia iniziale con beta-bloccante

Chiedere allo specialista prima di sospendere definitivamente il trattamento. Informare il paziente dei benefici attesi: miglioramento dei sintomi, prevenzione dello scompenso e aumento della sopravvivenza. Avvertire il paziente che il miglioramento sintomatologico avverrà dopo qualche tempo (3-6 mesi) e informarlo che un temporaneo peggioramento all'avvio è possibile.

Spiegare al paziente di riferire ogni segnale di deterioramento (es. aumento di peso) e che questo peraltro può essere usualmente facilmente trattato. Raccomandarsi di non sospendere autonomamente il farmaco.

Problemi

Peggioramento del compenso

- Se compare congestione raddoppiare la dose di diuretico e se non bastasse, dimezzare quella del beta-bloccante
- In caso di fatica marcata e/o bradicardia dimezzare la dose di beta-bloccante
- Rivedere il paziente a breve; se non migliora consultare uno specialista
- Se ci fosse un deterioramento grave, dimezzare la dose del beta-bloccante e indirizzarlo dallo specialista

Bradycardia

- Se la frequenza cardiaca è < 50 bpm e vi sono sintomi, dimezzare il beta-bloccante e avviarlo dallo specialista
- Considerare la necessità di altri farmaci bradicardizzanti (es. digitale, amiodarone, diltiazem) e sospenderli se possibile
- Eseguire un ECG per escludere blocchi atrio ventricolari e se presenti riferire il paziente allo specialista

Ipotensione sintomatica

- Considerare la sospensione di nitrati, calcio antagonista e altri vasodilatatori
- Se assenza di segni di congestione ridurre la dose di diuretico
- Se queste misure non bastassero riferire il paziente allo specialista

inizialmente sarà operativo solo l'effetto farmacologico. La Tabella 7 contiene le raccomandazioni per l'uso dei beta-bloccanti nella pratica clinica e le relative controindicazioni.

Dose

La Tabella 8 mostra lo schema di somministrazione iniziale e successiva dei farmaci usati negli studi più importanti. La dose inizialmente bassa deve essere aumentata lentamente e progressivamente fino alla dose di riferimento usata nei trial clinici. Le analisi degli effetti correlati alla dose nei trial MERIT-HF e CIBIS II mostrano un significativo benefico effetto sulla sopravvivenza anche per le basse dosi. (**livello di evidenza I**) Pertanto vi è evidenza che anche una bassa dose di beta-bloccante è superiore all'assenza di trattamento: l'introduzione del beta-bloccante dovrebbe quindi essere tentata in tutti i pazienti anche se la fase di aggiustamento posologico dovesse essere lenta.

Riguardo alla possibilità di far precedere il trattamento con beta-bloccanti a quello con ACE inibitori, rispetto all'attuale schema che prevede l'ACE inibitore come farmaco iniziale, lo studio CIBIS-III ha dimostrato la sostanziale equivalenza delle due strategie.

È stato comunque posto il problema se sia sempre corretto massimizzare il trattamento con ACE-inibitore e poi passare al beta-bloccante o utilizzare basse dosi di entrambi sino dall'inizio; non c'è una indicazione ancora definita ma probabilmente sfruttare entrambi i principi attivi a basso dosaggio può portare un miglioramento emodinamico maggiore che facilita l'up-titration di entrambi i principi attivi.

5. Digitale per il trattamento dei sintomi di insufficienza cardiaca, a meno che non vi siano controindicazioni

I glicosidi cardiaci sono indicati per il controllo della frequenza cardiaca in pazienti con fibrillazione atriale e per qualsiasi grado di insufficienza cardiaca sintomatica, indipendentemente dal fatto che sia causata o no da una disfunzione ventricolare sinistra, con lo scopo di migliorare la funzione ventricolare ed i sintomi. (**livello di evidenza II**)

Tabella 8 - Dose iniziale, dose di riferimento e schema di titolazione degli agenti beta-bloccanti secondo i trial controllati di riferimento

Beta-bloccante	Dose iniziale (mg)	Incrementi (mg.giorno ⁻¹)	Dose di riferimento (mg.giorno ⁻¹)	Periodo di titolazione
Bisoprololo	1,25	2.5, 3.75, 5, 7.5, 10	10	settimane - mese
Nebivololo	1,25	2.5, 5, 10	10	settimane - mese
Metoprololo succinato Cr *	12,5 / 25	25, 50, 100, 200	200	settimane - mese
Carvedilolo	3,125	6.25, 12.5, 25, 50	50	settimane - mese

* Non disponibile in Italia

Da: Swedberg K; Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure, European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. Eur Heart J 2005;26:1115-40, modif.

La combinazione di digossina e beta-bloccante appare superiore rispetto all'uno o all'altro agente da solo in pazienti con fibrillazione atriale²⁵. **(livello di evidenza II)**

Nei pazienti in **ritmo sinusale** sintomatici nonostante ACE-inibitore, beta-bloccante e diuretici, la digossina è consigliata per ridurre i sintomi e migliorare le condizioni cliniche (e quindi ridurre le ospedalizzazioni) (DIG). **(livello di evidenza II)** Non è stato dimostrato alcun impatto favorevole sulla sopravvivenza²⁵⁻²⁸. **(livello evidenza I)**

La digossina e la digitossina sono i glicosidi cardiaci più frequentemente usati. Hanno effetti farmacodinamici identici, ma profili farmacocinetici diversi. La digossina viene eliminata per via renale. Per contro, la digitossina viene metabolizzata dal fegato ed è meno dipendente dalla funzione renale, potenzialmente utile nella disfunzione renale e nei pazienti anziani.

Le controindicazioni all'uso di glicosidi cardiaci comprendono la bradicardia, il blocco AV di secondo e terzo grado, la sick-sinus-syndrome, la sindrome del seno carotideo, la sindrome di Wolff-Parkinson-White, la cardiomiopatia ostruttiva ipertrofica, l'ipopotassiemia e l'ipercalcemia.

Dose

La normale dose giornaliera di digossina per via orale è di 0,125-0,250 mg con una creatininemia nella norma (negli anziani 0,0625-0,125 mg, occasionalmente 0,25 mg). Non è necessaria alcuna dose di carico per il trattamento di condizioni croniche. Prima dell'inizio del trattamento è opportuno misurare sempre la funzione renale ed il potassio plasmatico. La dose giornaliera dovrà essere ridotta conformemente in caso di insufficienza renale.

Effetti collaterali

La digossina ha uno stretto range terapeutico con frequente comparsa di aritmie e effetti collaterali gastrointestinali. Occorre considerare che numerosi farmaci possono alterare la concentrazione serica di digitale.

La determinazione della digossinemia è raccomandata: nell'anziano, nell'insufficienza renale, quando vi è il sospetto di scarsa aderenza alle prescrizioni da parte del paziente, nel caso di sospetto sovradosaggio (nausea, bradicardia, disturbi visivi...), durante trattamento associativo con amiodarone e altri farmaci che interferiscono sulla digossinemia (amiloride, triamterene, spironolattone, antibiotici che prevengono l'inattivazione batterica intestinale), in occasione di significative variazioni terapeutiche che possono modificare il quadro elettrolitico e/o la funzionalità renale. In sostanza la digossinemia non serve per modulare il dosaggio ma quando esiste il sospetto di rischio di intossicazione.

- 6. Sospensione di farmaci che notoriamente possono peggiorare le condizioni cliniche dei pazienti (ad es. farmaci antiinfiammatori non steroidei, la maggior parte degli antiaritmici e dei Calcio-antagonisti) (livello di evidenza II)**

Gli antinfiammatori non steroidei possono provocare un peggioramento dell'insufficienza cardiaca^{29,30}, l'uso di antiaritmici, ad eccezione dell'amiodarone, è associato a una prognosi peggiore quando sono somministrati a pazienti con scompenso cardiaco e fibrillazione atriale³¹.

I calcioantagonisti sono controindicati nell'insufficienza cardiaca.

- 7. Tutte le opzioni considerate di Classe I per i pazienti nello stadio I e II (livello di evidenza: I, II, e VI come ritenute appropriate)**
- 8. Aggiunta di un antagonista dei recettori per l'angiotensina ad un ACE-inibitore per i pazienti sintomatici con ACE-inibitore beta-bloccante e diuretici**

In associazione con gli ACE-inibitori nei pazienti che rimangono sintomatici gli AT2 bloccanti riducono la mortalità cardiovascolare (CHARM added) (**livello di evidenza II**) e i ricoveri ospedalieri dovuti a peggioramento dell'insufficienza cardiaca (CHARM added e VAL-HeFT).

(livello di evidenza I)

In questi pazienti i risultati di due grandi trial (VAL-HeFT e CHARM added) suggeriscono un ruolo benefico della duplice inibizione del sistema renina-angiotensina, attraverso l'inibizione dell'enzima di conversione e attraverso il blocco recettoriale. La pur limitata incidenza di sospensioni farmacologiche dovute a ipotensione sintomatica, disfunzione renale o iperpotassiemia in entrambi i trial, indicano la necessità di un attento monitoraggio pressorio, di funzionalità renale e degli elettroliti.

Gli effetti positivi dell'aggiunta del sartano all'ACE-inibitore nei pazienti più gravi sono indipendenti dalla concomitante somministrazione di beta-bloccante.

- 9. Terapia di resincronizzazione cardiaca in pazienti con FE ridotta e QRS \geq 120 msec sintomatici nonostante terapia ottimale con beta-bloccanti, ACE-inibitori e diuretici**

I pacemaker convenzionali non hanno un ruolo definito nel trattamento dell'insufficienza cardiaca ad eccezione delle

tradizionali indicazioni legate alle presenze di bradiaritmie. Il pacemaker bicamerale sincrono è preferito per il trattamento delle bradiaritmie (**livello di evidenza VI**) benché due ampi studi (The Canadian Trial of Physiologic Pacing e the Mode Selection Trial) non abbiano dimostrato un vantaggio prognostico (sopravvivenza senza stroke) dall'uso della stimolazione bicamerale in rapporto alla semplice funzione domanda ventricolare destra. Anche i benefici soggettivi sulla qualità di vita dei pazienti sono dubbi³²⁻³⁴. Una condizione aggravante la disfunzione cardiaca è la desincronizzazione funzionale dei ventricoli dovuta o a un disturbo della conduzione intraventricolare in genere blocco di branca sinistro, o a alterazioni della coordinazione meccanica del ventricolo sinistro. In queste condizioni la stimolazione elettrica simultanea dei due ventricoli annulla la desincronizzazione interventricolare e la stimolazione del ventricolo sinistro, usualmente applicata alla parete posteriore-laterale (con catetere allocato nel seno coronarico), modificando la sequenza di eccitazione-contrazione ventricolare può ridurre la desincronizzazione intraventricolare. Stanti questi effetti la stimolazione biventricolare viene denominata terapia di resincronizzazione.

In alcuni studi randomizzati questa terapia ha indotto un miglioramento sintomatologico con maggiore resistenza allo sforzo (CONTAK-CD, PATH-CHF, MUSTIC e MIRACLE) (**livello di evidenza I**) riduzione dei volumi ventricolari e del rigurgito mitralico, incremento della funzione sistolica ventricolare (MIRACLE) (**livello di evidenza II**) e a riduzione della morbilità.

Nello studio COMPANION, condotto in pazienti in classe NYHA III-IV, con FE 35%, con QRS >120 msec, in terapia medica ottimale, la resincronizzazione con pacemaker biventricolare (CRT) determinò una riduzione relativa della mortalità del 24% (p=0,06), mentre l'associazione di una funzione di defibrillazione (CRT-D) la ridusse del 36% (p=0,003) ad un follow-up di 16 mesi.

Il trial CARE-HF, che randomizzava pazienti con dissincronia ventricolare e/o QRS > 150 msec, ha dimostrato una significativa riduzione relativa della mortalità per ogni causa (36%, $p < 0,001$), sia dell'evento composito morte/ospedalizzazioni per cause cardiovascolari (37% $p < 0,001$). Alcuni pazienti trattati con CRT non traggono beneficio dalla terapia pur rientrando nei criteri di selezione. Pertanto l'identificazione dei candidati alla terapia è importante ed è ancora in fase di definizione. Sebbene alcune stime valutino che il 10% dei pazienti con scompenso possano giovare della CRT³⁵ recenti studi (EFFECT) tendono a ridimensionare la percentuale dei pazienti che rientrano nei criteri di indicazione all'impianto dei principali trial³⁶. L'indicazione rimane specialistica.

10. Defibrillatori cardiovertitori impiantabili (ICD) in pazienti che sono sopravvissuti ad un arresto cardiaco o che hanno una tachicardia ventricolare sostenuta difficilmente tollerata od associata ad una ridotta funzione sistolica ventricolare sinistra

La terapia con ICD è raccomandata per migliorare la sopravvivenza in pazienti che sono sopravvissuti ad un arresto cardiaco o che hanno una tachicardia ventricolare sostenuta non tollerata od associata ad una ridotta funzione sistolica ventricolare sinistra (AVID, CIDS, CASH) (**livello di evidenza I**). Una metanalisi dei 3 trial ha dimostrato una riduzione della mortalità totale del 28%. Il beneficio maggiore è evidente tra i pazienti con più avanzata cardiopatia ($FE < 35\%$)³⁷.

L'impianto di un ICD in combinazione col pacing biventricolare può essere preso in considerazione in pazienti che rimangono sintomatici con grave insufficienza cardiaca (NYHA III-IV) con $FE < 35\%$, con QRS > 120 msec per migliorare la morbilità e/o la mortalità (COMPANION) (**livello di evidenza II**).

L'impianto di ICD è ragionevole in pazienti sintomatici con $FE < 30-35\%$ oltre 40 giorni dopo un infarto miocardico in terapia ottimale con ACE-inibitori, ARB, beta-bloccanti ed

una antagonista dell'aldosterone quando indicato, per ridurre la morte improvvisa. **(livello di evidenza I)**

In pazienti con tachicardia ventricolare sostenuta o fibrillazione ventricolare documentate, l'impianto di ICD è estremamente efficace nel trattamento delle recidive, con riduzione della morbilità e del numero di ospedalizzazioni.

L'indicazione non può essere generalizzata a tutti i pazienti con IC, per il limitato follow-up, per i criteri di selezione variabili, per il rischio legato all'impianto e per i costi elevati. Nello studio COMPANION la CRT associata ad impianto di ICD non si è dimostrata superiore alla sola CRT in termini di riduzione della mortalità, e pertanto nella maggior parte dei pazienti dovrebbe essere preferito il trattamento a minore comorbilità e minor costo. L'associazione CRT - ICD deve essere riservata ai pazienti considerati a rischio molto alto di morte improvvisa, nonostante la terapia medica ottimizzata e la sola CRT. Il rapporto costo-efficacia di tale trattamento non è tuttavia ancora stato definito.

Lo studio SCD-HeFT (2.521 pazienti con SC e FE <35%, randomizzati a placebo, amiodarone, o impianto di ICD monocamerale, con un follow-up mediano di 45,5 mesi) ha mostrato una riduzione della mortalità nel gruppo ICD (RR 23%, $p = 0,007$), mentre non è emersa alcuna differenza di sopravvivenza tra i gruppi randomizzati a placebo o ad amiodarone.

Alcune recenti metanalisi hanno valutato l'effetto dell'impianto di ICD sulla mortalità per qualunque causa in pazienti sintomatici con FEVS ridotta³⁸⁻⁴⁰. Non è dimostrato che i pazienti con cardiomiopatia dilatativa si avvantaggino in misura minore dal trattamento con ICD, ma, dal momento che la prognosi è migliore in questa categoria di soggetti, i benefici in termini assoluti potrebbero risultare inferiori.

Lo studio DEFINITE, condotto in pazienti con cardiomiopatia dilatativa non ischemica non ha evidenziato effetti significativi sulla mortalità globale nei pazienti randomizzati a ICD, nonostante la riduzione della morte improvvisa.

FORZA B

1. Spironolattone in pazienti in classe III-IV NYHA (con sintomi recenti o in atto) con funzione renale e potassiemia nella norma.

L'aldosterone ha un ruolo importante nella progressione dello scompenso cardiaco. Esso infatti promuove la fibrosi miocardica e vascolare, la deplezione di magnesio e potassio, la attivazione simpatica, l'inibizione parasimpatica e la disfunzione barocettoriale. L'ACE-inibizione sopprime solo parzialmente i livelli circolanti di aldosterone.

Gli antagonisti dell'aldosterone sono raccomandati nei pazienti con scompenso grave (NYHA III-IV) da disfunzione sistolica già in terapia ottimizzata. Lo spironolattone alla dose di 12,5-50 mg una volta al giorno aumenta la sopravvivenza e riduce la morbilità in tali pazienti qualsiasi sia l'eziologia dello scompenso (RALES). **(livello di evidenza II)** In casi che presentano comorbidità, in particolare disfunzione renale è utile chiedere consiglio allo specialista.

Simile efficacia è stata osservata anche nei pazienti meno compromessi, nello studio EPHEBUS, con l'antagonista dell'aldosterone eplerenone, somministrato in pazienti con disfunzione sistolica postinfartuale per lo più sintomatici per scompenso in aggiunta a diuretico, ACE-inibitore e beta-bloccante (\pm digitale). **(livello di evidenza II)** Anche le ospedalizzazioni per causa cardiaca risultavano significativamente inferiori. L'eplerenone blocca più selettivamente i recettori mineralcorticoidi piuttosto che i glucocorticoidi e i recettori del progesterone e degli androgeni. Pertanto ha meno effetti secondari dello spironolattone, in particolare induce molto più raramente ginecomastia dello spironolattone.

Entrambi i farmaci espongono al rischio di iperkaliemia. La Tabella 9 riporta alcune considerazioni sulla somministrazione ed il dosaggio dello spironolattone. L'eplerenone non è attualmente disponibile nel nostro paese.

2. Esercizio fisico come approccio aggiuntivo al miglioramento clinico del paziente ambulatoriale (livello di evidenza I)

Gli effetti a lungo termine del training fisico non sono stati completamente chiariti. Negli studi a breve termine si è osservata una riduzione della attivazione neuromonale e una attenuazione di processi di rimodellamento ventricolare⁴¹⁻⁴³. In ambito sperimentale l'esercizio fisico sembra ritardare la progressione dell'insufficienza cardiaca^{44,45}. Queste osservazioni suggeriscono che l'esercizio fisico potrebbe avere un'influenza positiva sulla storia naturale dell'insufficienza cardiaca. Un solo studio ha valutato gli effetti a lungo termine dell'esercizio fisico sull'insufficienza cardiaca e in questo trial l'esercizio fisico era associato ad una riduzione del rischio d'ospedalizzazione e morte⁴⁶.

Sono scarsi gli studi riguardanti i criteri d'identificazione dei pazienti che hanno maggiori probabilità di giovare dal training fisico come pure non sono stati definiti i protocolli ottimali per il training fisico. Il training fisico dovrebbe essere considerato in tutti i pazienti ambulatoriali con insufficienza cardiaca stabile che siano in grado di eseguire i protocolli di condizionamento fisico. Il training deve essere associato al trattamento farmacologico.

3. Aggiunta di idralazina e nitrati in pazienti in trattamento con digitale, diuretici e beta-bloccanti laddove gli ACE-inibitori sono controindicati per la presenza di ipotensione o insufficienza renale (livello di evidenza II)

La combinazione di idralazina e isosorbide di nitrato non dovrebbe essere usata per il trattamento dei pazienti con insufficienza cardiaca che tollerano gli ACE-inibitori. Sebbene non vi siano dati circa gli effetti di vasodilatatori in pazienti che non tollerano ACE-inibitori (insufficienza renale, ipotensione), idralazina ed isosorbide di nitrato sono un'opzione terapeutica in questi casi. Tuttavia l'aderenza alla terapia in questi casi è spesso scarsa a causa del numero elevato di compresse e degli effetti collaterali. Perciò molti medici preferiscono usare gli antagonisti dell'angiotensina II nei pazienti che non tollerano gli ACE-inibitori a causa della tosse o dell'angioedema. Non ci sono studi che valuta-

no gli effetti della combinazione idralazina isosorbide dinitrato in pazienti trattati con ACE-inibitori. In questi pazienti altri farmaci (ad es. beta-bloccanti) dovrebbero essere considerati in prima istanza.

Tabella 9 - Considerazioni sulla somministrazione ed il dosaggio di spironolattone

Considerare se il paziente ha insufficienza cardiaca grave (NYHA III-IV) nonostante l'ACE-inibitore/diuretico

Controllare il potassio plasmatico (<5,0 mmol/L) e la creatinemia (<250 μ mol/L o < 3 mg/dl)

Informare il paziente dei benefici attesi

Il miglioramento sintomatico è atteso dopo alcune settimane di trattamento

Consigliare al paziente di evitare FANS autogestiti

Avvisare il paziente che in caso di diarrea e/o vomito deve sospendere il farmaco e consultare il medico

Iniziare con 25 mg di spironolattone al giorno

Controllare il potassio plasmatico e la creatinemia dopo 4-6 giorni:

- In presenza di valori di potassio plasmatico >5-5,5 <mmol/L, ridurre la dose del 50%
- Sospendere se il potassio plasmatico è >5.5 mmol/L e chiedere consulto specialistico

Considerare che molti sali a basso contenuto di sodio contengono potassio

Se dopo un mese i sintomi persistono e la potassiemia è normale, aumentare fino a 50 mg al giorno

Controllare il potassio plasmatico/la creatinemia dopo 1 settimana

Controllare la funzione renale e gli elettroliti dopo 4, 8, 12 settimane di trattamento e poi dopo 6, 9, 12 mesi e poi dopo ogni 6 mesi

In presenza di valori di potassio plasmatico 5,0-5,5 mmol/L, o di creatinina fino a 200 μ mol/L o 2,5 mg/dl ridurre la dose del 50% e fino anche a 25 mg a di alterni e monitorare gli esami ematochimici

Se potassio > 5,5 mmol/L, o creatinina > 200 μ mol/L o 2,5 mg/dl sospendere il trattamento e chiedere consulto specialistico

FORZA C

1. Aggiunta di vasodilatatori, da soli o in associazione con idralazina, ad un ACE-inibitore in pazienti già in terapia con digitale, diuretici e beta-bloccanti

Non esiste un ruolo specifico per i vasodilatatori nel trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica, (FACET, HY-C, PROFILE) (**livello di evidenza I**) anche se possono essere usati come terapia aggiuntiva per l'angina pectoris e l'ipertensione concomitante. (**livello di evidenza VI**)

Idralazina-isosorbide dinitrato

Dosi relativamente elevate di idralazina (fino a 300 mg) associate a isosorbide dinitrato in dosi elevate (fino a 160 mg) senza ACE-inibizione possono avere qualche effetto benefico sulla mortalità, ma non sulla re-ospedalizzazione per insufficienza cardiaca. Una combinazione di questo tipo e con queste dosi ha migliorato la capacità allo sforzo in un trial randomizzato (V-HeFT II). (**livello di evidenza II**) Non è stato dimostrato in modo definitivo che vi sia un beneficio quando i nitrati o l'idralazina vengono usati da soli in aggiunta all'attuale terapia. In caso di intolleranza gli ACE-inibitori ed agli ARB, in particolare in pazienti di colore, può essere tentata la terapia combinata con idralazina e nitrati, al fine di ridurre la mortalità e la morbilità e di migliorare la qualità di vita⁴⁷. (**livello di evidenza II**)

Nitrati

I nitrati possono essere usati per il trattamento dell'angina pectoris concomitante o per alleviare una dispnea acuta. La tolleranza emodinamica (tachifilassi) ai nitrati può svilupparsi rapidamente quando la somministrazione è frequente (ogni 4-6 ore), mentre è meno evidente con intervalli di 8-12 ore o se associata ad ACE-inibitori o idralazina.

Nesiritide

Si tratta della forma ricombinante umana del BNP, del tutto analogo all'ormone endogeno; presenta proprietà di vasodilatazione venosa, arteriosa e coronarica, riducendo così

pre e post-carico, aumenta la portata cardiaca e la filtrazione glomerulare, aumentando quindi la diuresi.

L'esperienza clinica con questo farmaco è limitata. La nesiritide può provocare ipotensione. Alcuni pazienti non rispondono alla terapia. Un trial clinico (VMAC) non ha dimostrato effetti positivi sul decorso clinico dei pazienti con scompenso.

2. Aggiunta di farmaci calciosensibilizzanti a pazienti sintomatici in terapia massimale.

Dati preliminari suggeriscono che alcuni farmaci calciosensibilizzanti come il levosimendan sono sicuri e possono esercitare effetti benefici sui sintomi e sulla funzione d'organo (LIDO trial).

3. Ablazione con catetere a radiofrequenza

L'ablazione con catetere può essere indicata nei pazienti con insufficienza cardiaca e tachicardie ventricolari sostenute o in pazienti selezionati con fibrillazione atriale⁴⁸. I dati relativi al ruolo dell'ablazione nella tachicardia ventricolare sostenuta nei pazienti con insufficienza cardiaca sono insufficienti. In alcuni pazienti, può rappresentare una terapia aggiuntiva ai defibrillatori impiantabili.

L'indicazione è specialistica. (livello di evidenza VI)

4. Terapia a lungo termine con inotropi positivi in infusione endovenosa intermittente (livello di evidenza VI)

Sebbene i farmaci inotropi positivi possano migliorare la performance cardiaca nel breve e lungo periodo^{49,50}, la terapia orale con questi farmaci non ha migliorato i sintomi o lo stato clinico⁵¹⁻⁵³ ed è stata associata ad un significativo incremento della mortalità, specialmente nei pazienti con insufficienza cardiaca avanzata. Nonostante questi risultati alcuni autori hanno proposto che l'uso regolare ed intermittente dei farmaci inotropi positivi dobutamina e milrinone in pazienti ambulatoriali ma strettamente seguiti potrebbe produrre qualche beneficio. Tuttavia l'esperienza dell'uso a domicilio di agenti inotropi positivi in studi clinici controllati è scarsa. Pressoché tutti i dati disponibili derivano da studi aperti non controllati o da studi che paragonavano un agente inotropo all'altro senza un gruppo placebo. Molti studi avevano una

casistica ridotta e un follow-up breve e quindi non possono fornire informazioni affidabili sugli effetti del trattamento sul rischio di eventi cardiaci maggiori. Molti se non tutti i benefici osservati in questi studi potrebbero essere attribuiti all'aumento della assistenza e all'ottimizzazione della terapia concomitante piuttosto che all'uso degli inotropi positivi.

È stato pubblicato un solo studio controllato con placebo sull'uso intermittente endovenoso di agenti inotropi positivi e i risultati sono in accordo con quelli relativi all'uso continuativo di agenti inotropi per via orale (es. milrinone), che hanno mostrato una ridotta efficacia e sono stati interrotti prematuramente per un incremento del rischio di morte. In considerazione della mancanza di evidenze a sostegno della loro efficacia e delle preoccupazioni riguardanti la loro tossicità l'uso intermittente di agenti inotropi positivi dovrebbe essere evitato anche nei casi di insufficienza cardiaca avanzata⁵⁴⁻⁶⁰.

Anche se dal punto di vista dei dati della letteratura non ci sono ancora studi numericamente significativi una possibile eccezione potrebbe essere rappresentata dal levosimendan, molecola per la quale questa modalità di utilizzo potrebbe essere razionale poiché:

- 1) non determina come le catecolamine un ulteriore stress adrenergico in pazienti in cui di base è presente una iperattivazione adrenergica;
- 2) è potenzialmente meno aritmogeno delle catecolamine perché non aumenta il Calcio intracellulare;
- 3) si può associare al trattamento beta-bloccante;
- 4) sembra determinare una riduzione dei mediatori dell'apoptosi, che è responsabile nel tempo del rimodellamento ventricolare sinistro.

5. Utilizzo di farmaci bloccanti il recettore per l'angiotensina piuttosto che un ACE-inibitore in pazienti con scompenso cardiaco cui questo non sia mai stato somministrato o che non presentano controindicazioni

Non esistono studi che dimostrino che il sartano utilizzato come prima scelta sia uguale o superiore all'ACE-inibitore nei pazienti che tollerano quest'ultimo farmaco.

(livello di evidenza II)

6. Utilizzo di farmaci antagonisti per il recettore dell'angiotensina prima di un beta-bloccante in pazienti con insufficienza cardiaca già in terapia con ACE-inibitori

Non esistono studi che dimostrino che il sartano aggiunto all'ACE-inibitore prima del beta-bloccante sia uguale o superiore alla aggiunta del beta-bloccante.

(livello di evidenza I)

7. Utilizzo di un Calcio-antagonista come trattamento per lo scompenso cardiaco

In genere, i calcio-antagonisti sono sconsigliati per il trattamento dell'insufficienza cardiaca dovuta a disfunzione sistolica ventricolare. I calcio-antagonisti tipo diltiazem, verapamil, nifedipina sono sconsigliati nell'insufficienza cardiaca dovuta a disfunzione sistolica e sono controindicati come terapia aggiuntiva ai beta-bloccanti.

(livello di evidenza VI)

Calcio-antagonisti più recenti (felodipina, amlodipina) in aggiunta alla terapia di base comprendente ACE-inibitori e diuretici non favoriscono la sopravvivenza rispetto al placebo (V-HeFT III, PRAISE). **(livello di evidenza I)**

Poiché i dati sulla sicurezza a lungo termine della felodipina e dell'amlodipina indicano un effetto neutro sulla sopravvivenza, essi possono essere considerati come una terapia aggiuntiva nell'ipertensione arteriosa concomitante o nell'angina.

8. Utilizzo routinario di supplementi nutrizionali (coenzima Q10, carnitina, taurina ed antiossidanti) o terapie ormonali (ormone della crescita od ormoni tiroidei) per il trattamento dell'insufficienza cardiaca

(livello di evidenza VI)

9. Farmaci bloccanti alfa-adrenergici

Non è stata dimostrata l'efficacia di farmaci bloccanti alfa-adrenergici nell'insufficienza cardiaca (V-HeFT I).

(livello di evidenza II)

RACCOMANDAZIONI PER IL TRATTAMENTO DEI PAZIENTI CON INSUFFICIENZA CARDIACA REFRATTARIA TERMINALE (STADIO D)

FORZA A

1. Precoce identificazione e trattamento della ritenzione di liquidi (livello di evidenza VI)

2 Selezione per il trapianto cardiaco dei pazienti che non presentano controindicazioni

Il trapianto di cuore è una pratica accettata per il trattamento dell'insufficienza cardiaca allo stadio terminale. Sebbene non siano mai stati condotti degli studi controllati, appare di tutta evidenza che il trapianto può migliorare in modo rilevante la sopravvivenza, la qualità della vita, la capacità di esercizio e il reinserimento nel lavoro e rispetto al trattamento convenzionale, a condizione che vengano applicati degli adeguati criteri di selezione. **(livello di evidenza VI)**

Oltre alla scarsità dei donatori, il problema principale del trapianto è il rigetto dell'organo trapiantato, responsabile di una considerevole percentuale di morti nel primo anno dopo l'operazione (circa 20%). L'esito sul lungo termine è limitato principalmente dalle conseguenze dell'immunosoppressione (infezione, ipertensione, insufficienza renale, neoplasie e malattia vascolare diffusa coronarica del cuore trapiantato). La sopravvivenza a 10 anni è del 50-70%.

L'indicazione e l'attenta valutazione delle possibili controindicazioni sono di pertinenza specialistica.

3. Affidamento del paziente ad un programma gestito da esperti nel trattamento dell'insufficienza cardiaca refrattaria⁶¹ (livello di evidenza II)

4. Tutte le opzioni considerate di Classe I per i pazienti allo stadio I, II e VI (livello di evidenza: I, II, e VI come ritenute appropriate)

FORZA B

1. Monitoraggio emodinamico (posizionamento di un catetere in arteria polmonare) per guidare le scelte terapeutiche nei pazienti con sintomatologia grave persistente (livello di evidenza VI)

2. Chirurgia valvolare e coronarica

a) Chirurgia coronarica

Il trattamento chirurgico è prevalentemente indirizzato verso pazienti con cardiopatia ischemica o valvolare o pazienti con grave insufficienza valvolare mitralica secondaria a infarto miocardico o a dilatazione ventricolare.

A oggi non vi sono studi randomizzati ultimati che valutino l'impiego della rivascularizzazione miocardica nello scompenso. Alcuni studi suggeriscono che il beneficio sia rilevante in pazienti con importante quantità di miocardio vitale⁶². **(livello di evidenza II)** Quindi la rivascularizzazione non deve essere considerata in tutti i pazienti con scompenso da disfunzione sistolica ed eziologia ischemica, a meno di angina refrattaria o della dimostrazione nella disfunzione ventricolare che l'ischemia abbia un ruolo rilevante.

b) Chirurgia valvola mitrale

La ricostruzione chirurgica della mitrale in pazienti con grave insufficienza dovuta a dilatazione ventricolare sinistra può indurre miglioramento sintomatologico in pazienti selezionati. **(livello di evidenza VI)** In alcuni casi viene associata anche una resezione parziale del ventricolo sinistro e una rivascularizzazione con arteria mammaria del ramo discendente anteriore della coronaria sinistra.

L'indicazione è sempre specialistica.

c) Chirurgia valvola aortica

È importante inoltre identificare pazienti con malattia valvolare rilevante quali ad es. la stenosi aortica, prima che sviluppino una significativa disfunzione ventricolare sinistra. **(livello di evidenza VI)**

3. Dispositivi meccanici ventricolari ausiliari e cuore artificiale

I supporti meccanici possono essere di ausilio al ventricolo sinistro o a entrambi i ventricoli; possono essere totalmente impiantabili o essere alimentati da batterie esterne portatili e ricaricabili. In generale, le indicazioni attuali per i dispositivi meccanici ventricolari ausiliari ed il cuore artificiale comprendono la fase di ponte in attesa del trapianto è la miocardite acuta grave.

Questo approccio ha una durata limitata a causa delle complicanze di natura infettiva ed embolico-emorragica ed è stato finora usato solo per periodi brevi (mesi) in attesa del trapianto. I dispositivi di assistenza meccanica vengono impiantati in un numero di pazienti sempre crescente e poiché la maggioranza di questi pazienti sono eligibili per trapianto cardiaco, la procedura è utilizzata abitualmente come bridge al trapianto; data la scarsità di donatori vi sono però sempre più casi di durata del supporto superiore ad un anno. Sono in corso studi per verificare efficacia e fattibilità dell'impianto definitivo di dispositivi di assistenza meccanica ventricolare (destination therapy). Un primo studio pubblicato (REMATCH) ha dato risultati incoraggianti a breve termine (un anno) ma non a più lungo termine.

L'indicazione è specialistica.

4. Ultrafiltrazione

L'ultrafiltrazione è stata usata per i pazienti con edema polmonare e/o grave insufficienza cardiaca congestizia refrattaria. L'ultrafiltrazione può risolvere l'edema polmonare e il sovraccarico idrico in caso di refrattarietà alle terapie farmacologiche. Nella maggior parte dei pazienti con malattia grave il beneficio è temporaneo.

L'indicazione è specialistica.

5. Infusione endovenosa continua di agenti inotropi positivi per controllare la sintomatologia (a scopo palliativo).

I pazienti con insufficienza cardiaca refrattaria sono frequentemente ricoverati per deterioramento clinico, e duran-

te questi ricoveri, vengono trattati con infusione endovenosa di agenti inotropi positivi (dobutamina, dopamina, milrinone) e vasodilatatori (nitroglicerina, nitroprussiato) nel tentativo di migliorare la performance cardiaca, stimolare la diuresi, e indurre la stabilizzazione clinica. Alcuni autori suggeriscono di utilizzare il monitoraggio emodinamico con catetere di Swan-Ganz per ottimizzare il trattamento farmacologico⁶³. La logicità di questo approccio è stata messa in discussione a causa della constatazione che alcuni farmaci producono effetti benefici che non sono valutabili in base alle misure effettuate nel breve periodo del monitoraggio emodinamico^{64,65}.

Indipendentemente dall'uso del monitoraggio emodinamico una volta che il quadro clinico si è stabilizzato si dovrebbe tentare di trovare un regime terapeutico orale in grado di mantenere il miglioramento sintomatologico e ridurre il rischio di successive recidive. La valutazione della adeguatezza e tollerabilità della terapia orale può richiedere una osservazione in regime di ricovero di 48 ore dopo la sospensione della terapia infusioneale⁶⁶. I pazienti che non possono essere svezzati dalla terapia infusioneale possono richiedere l'impianto sottocutaneo di un sistema per l'accesso venoso permanente. La decisione di continuare la terapia infusioneale a casa deve essere presa non dopo avere esperito ogni ragionevole tentativo di trovare un regime di terapia orale alternativo. Tale approccio, infatti, oltre a comportare un notevole disagio per la famiglia del paziente, un notevole costo per il sistema sanitario e potrebbe anche essere associato ad un aumento del rischio di morte. Tuttavia non si può disconoscere che il supporto inotropo continuo può ottenere una palliazione dei sintomi del paziente e consentirgli di morire con minor disagio con il conforto della propria famiglia^{67,68}. L'uso dell'infusione continua di inotropi per consentire la dimissione dall'ospedale non andrebbe assimilato all'uso intermittente di agenti inotropi in pazienti svezzati dalla terapia infusioneale. Infatti l'uso intermittente di agenti inotropi in pazienti ambulatoriali deve essere decisamente

scoraggiato anche nella insufficienza cardiaca avanzata^{49,50,70}. **(livello di evidenza VI)**

6. Ossigeno terapia

I pazienti con scompenso cronico possono sviluppare ipossiemia a causa del mismatch tra ventilazione e perfusione polmonare e dei disturbi della ventilazione e del drive respiratorio (incluso il respiro periodico come il respiro di Cheyne-Stokes), con deleterie conseguenze sulla funzione cardiaca.

L'ossigenoterapia domiciliare o la CPAP notturna non hanno ancora evidenze scientifiche per supportare una raccomandazione.

FORZA C

- 1. Ventricolectomia sinistra parziale (livello di evidenza VI)**
- 2. Utilizzo routinario di infusione intermittente di agenti inotropi positivi (livello di evidenza II)**

RACCOMANDAZIONI PER IL TRATTAMENTO DELLE MALATTIE CONCOMITANTI IN PAZIENTI CON IC

FORZA A

- 1. Controllo della ipertensione sistolica e diastolica in pazienti con IC in accordo con le linee guida raccomandate (livello di evidenza I)**
 - ottimizzare le dosi di ACE-inibitori/sartani, beta-bloccanti e diuretici.
 - aggiungere lo spironolattone o gli anti AII, se non già somministrati.
 - in caso di insuccesso: provare con calcioantagonisti diidropiridinici di seconda generazione.

2. Angina

In aggiunta al trattamento generale per insufficienza cardiaca dovuta a disfunzione sistolica ventricolare sinistra, in caso di angina:

- a) Rivascolarizzazione coronarica in pazienti che hanno contemporaneamente IC e angina. **(livello di evidenza I)**
- b) Nitrati e beta-bloccanti (in aggiunta ai diuretici) per il trattamento dell'angina in pazienti con IC. **(livello di evidenza II)**
- c) in caso di insuccesso: aggiungere i derivati delle diidropiridine di seconda generazione.

3. Fibrillazione atriale

- a) Anticoagulanti in pazienti con IC che hanno fibrillazione atriale parossistica o cronica o un precedente evento tromboembolico. **(livello di evidenza I)**
- b) Controllo della frequenza ventricolare in pazienti con IC e fibrillazione atriale con un beta-bloccante (o amiodarone, se il beta-bloccante è controindicato o non tollerato). **(livello di evidenza I)**

4. Aritmie ventricolari

Nell'approccio all'aritmia ventricolare è essenziale riconoscere e correggere i fattori precipitanti, migliorare la funzione cardiaca e ridurre l'attivazione neuroendocrina con beta-bloccanti, ACE-inibitori e possibilmente antagonisti dei recettori dell'aldosterone. **(livello di evidenza VI)**

Le aritmie ventricolari si verificano frequentemente nell'insufficienza cardiaca. La morte improvvisa (non solo aritmica) costituisce all'incirca il 40-50% di tutte le morti, diminuendo in percentuale relativa con l'avanzare delle fasi dell'insufficienza cardiaca. Possono intervenire vari meccanismi quali variazioni cardiache strutturali, ischemia miocardica ed attivazione neuroormonale. Ulteriori fattori precipitanti delle aritmie sono le alterazioni elettrolitiche (ipopotassiemia, ipomagnesemia e iperpotassiemia), l'effetto inotropo negativo di alcuni farmaci o la loro influenza sulla stabilità elettrica quali ad esempio i calcio-antagonisti ed alcuni antiaritmici, la tossicità digitalica e le malattie intercorrenti quali l'ipertiroidismo e le malattie respiratorie.

Nei pazienti con aritmia ventricolare, l'uso degli antiaritmici è giustificato solo nei pazienti con grave tachicardia ventricolare sostenuta sintomatica e tra questi il preferito è l'amiodarone. **(livello di evidenza II)** Non è giustificato l'uso routinario degli antiaritmici per extrasistolia ventricolare asintomatica o delle tachicardie ventricolari non sostenute.

Le indicazioni della terapia ICD nei pazienti con insufficienza cardiaca da disfunzione sistolica sono la prevenzione secondaria e primaria (vedi raccomandazioni per lo stadio C).

FORZA B

- 1. Antiaggreganti piastrinici per la prevenzione dell'infarto miocardico e della morte in pazienti con IC che hanno una cardiopatia sottostante (livello di evidenza II)**
- 2. Digitale per il controllo della frequenza cardiaca in pazienti con IC e fibrillazione atriale (livello di evidenza I)**

FORZA C

- 1. Rivascularizzazione coronarica in pazienti con IC e malattia coronarica ma non angina (livello di evidenza II)**
- 2. Ripristino del ritmo sinusale con la cardioversione elettrica in pazienti con IC e fibrillazione atriale (livello di evidenza VI)**
- 3. Amiodarone per prevenire la morte improvvisa in pazienti con IC e aritmie ventricolari asintomatiche (livello di evidenza II)**

Anticoagulanti orali in pazienti con IC che non hanno fibrillazione atriale o un precedente episodio tromboembolico. **(livello di evidenza II o VI)**

- 4. Agenti antitrombotici e anticoagulanti**

Non è ancora stato dimostrato in modo convincente se la terapia antitrombotica modifichi il rischio di morte o di eventi vascolari in pazienti con insufficienza cardiaca se si eccettuano i pazienti con fibrillazione atriale nei quali l'anti-

coagulante è specificatamente indicato (**livello di evidenza VI**) e nei pazienti con esiti di infarto miocardico nei quali l'antiaggregante o l'anticoagulante dovrebbe essere usato come misura di prevenzione secondaria. I pazienti con insufficienza cardiaca presentano un elevato rischio di tromboembolie. I fattori predisponenti sono: ridotta portata cardiaca con relativa stasi ematica nelle camere cardiache dilatate, ridotta contrattilità, anormalità di cinetica regionale, fibrillazione atriale. Inoltre lo scompenso è associato a uno stato protrombotico e di ipercoagulabilità, specie nel sesso femminile e nelle fasi più avanzate; una condizione di iperattivazione piastrinica è stata descritta indipendente dall'eziologia dello scompenso e della classe NYHA.

La cardiopatia ischemica è la causa più comune di insufficienza cardiaca e l'occlusione vascolare coronarica è l'evento vascolare più comune in questi pazienti che presentano pure un rischio aumentato di ictus ed altri eventi vascolari. Molti casi di morte improvvisa possono venire accelerati più da eventi vascolari che non da eventi aritmici. Il rischio annuo di infarto nei pazienti con scompenso varia dal 2 al 5,4%.

Il rischio annuo di ictus negli studi di insufficienza cardiaca controllata varia tra l'1 ed il 2%; nei trial V-HeFT e SAVE il rischio era maggiore nei pazienti anziani e in quelli con una bassa frazione d'eiezione. Il rischio annuo di ictus secondo lo studio "Stroke Prevention of Atrial Fibrillation" (SPAF)⁷⁰ è stato del 10,3% nei pazienti con fibrillazione atriale con insufficienza cardiaca definita e del 17,7% in quelli con insufficienza cardiaca recente.

La prevalenza di trombosi endoventricolare nei pazienti con scompenso varia dal 3% al 40%; non vi è però evidenza che la presenza di trombosi conferisca un rischio aggiuntivo di eventi embolici, a meno che non si tratti di trombi sessili e mobili.

Gli anticoagulanti orali riducono il rischio di ictus nei pazienti con fibrillazione atriale e insufficienza cardiaca. Non vi è a oggi evidenza a sostegno dell'uso della terapia antitrombotica nei pazienti con ritmo sinusale, anche se hanno già avuto

un precedente evento vascolare o un'evidenza di trombo intracardiaco o di aneurisma ventricolare.

È da segnalare però che nella pratica clinica pazienti in ritmo sinusale, con grave disfunzione ventricolare sinistra, trombosi endoventricolare e pregresso evento ischemico sono assai spesso trattati con anticoagulante.

Relativamente alla terapia antiaggregante con aspirina non vi sono evidenze a supporto della terapia nei pazienti con scompenso, anche se è raccomandata nei pazienti con coronaropatia. Nei pazienti con scompenso ad eziologia ischemica l'aspirina alla dose di 75-150 mg/die conferisce probabilmente un beneficio addizionale, anche in termini di prevenzione secondaria di eventi ischemici e di morte improvvisa. Dati su oltre 22.000 pazienti trattati con ACE-inibitore e aspirina hanno evidenziato solo debolmente una qualche riduzione degli effetti benefici dell'ACE-inibitore.

Molti pazienti allettati per insufficienza cardiaca grave dovrebbero essere trattati con eparine a basso peso molecolare.

(livello di evidenza VI)

Alcuni studi controllati randomizzati comprendenti tali pazienti suggeriscono che le eparine a basso peso molecolare possono ridurre il rischio di trombosi venosa profonda, almeno se usate a dosi elevate. Gli studi condotti fino ad ora non sono riusciti a dimostrare se ciò riduca il rischio di embolia polmonare, anche se è stata osservata una tendenza verso una riduzione della mortalità (una possibile modalità di presentazione della embolia polmonare). Mancano le dimostrazioni a sostegno dell'uso di eparine non frazionate e mancano studi comparativi tra le eparine.

FORZA D

- 1. Uso routinario di un defibrillatore impiantabile in pazienti con IC (livello di evidenza VI)**
- 2. Antiaritmici di classe I o III (eccetto l'amiodarone) in pazienti con IC per la prevenzione o il trattamento di aritmie ventricolari asintomatiche (livello di evidenza I)**

3. Monitoraggio elettrocardiografico ambulatoriale per il rilievo di aritmie ventricolari asintomatiche (livello di evidenza I)

RACCOMANDAZIONI PER IL TRATTAMENTO DELL'INSUFFICIENZA CARDIACA CON FUNZIONE SISTOLICA PRESERVATA

I termini "scompenso cardiaco con FE preservata" e "scompenso cardiaco da disfunzione diastolica" non sono sinonimi: la prima denominazione si basa infatti sul riscontro di FE conservata e non implica la dimostrazione di disfunzione diastolica del ventricolo sinistro.

La diagnosi di scompenso cardiaco diastolico isolato è legata invece alla documentazione di alterazioni della funzione diastolica. L'esame clinico ed ecocardiografico può evidenziare un'eziologia valvolare, potenzialmente curabile.

Sono ancora poche le dimostrazioni di efficacia terapeutica ottenute da studi clinici randomizzati controllati malgrado recenti indagini epidemiologiche abbiano riscontrato un'elevata percentuale (35-45%) di pazienti con FE preservata tra gli anziani ospedalizzati per sintomi suggestivi di scompenso cardiaco.

Come la diagnosi, anche l'impostazione del trattamento, ancora in parte speculativo (**livello di evidenza VI**), è di pertinenza specialistica, a parte l'utilizzo del diuretico a bassa-media dose (es. <75 mg di furosemide/die). Non sono infatti ancora disponibili prove sufficienti dai trial clinici e dagli studi osservazionali sulle specifiche modalità di trattamento. Certamente occorre identificare e correggere i fattori scatenanti. È necessario prevenire l'insorgenza di tachiaritmie, e se possibile ripristinare il ritmo sinusale. È importante anche il controllo della frequenza ventricolare.

I pazienti dovrebbero essere inviati dallo specialista per la valutazione, la terapia e i consigli sul follow-up. Il trattamento con ACE-inibitore può essere dannoso in pazienti con stenosi aortica grave e quindi non dovrebbe essere prescritto prima

della valutazione specialistica. I pazienti che non rispondono a questa dose dovrebbero essere avviati allo specialista.

FORZA A

- 1. Controllo dell'ipertensione sistolica e diastolica in accordo con le linee guida pubblicate (livello di evidenza I)**
- 2. Controllo della frequenza ventricolare in pazienti con fibrillazione atriale (livello di evidenza VI)**
- 3. Diuretici per controllare la congestione polmonare e l'edema periferico**

I diuretici possono essere necessari quando vi sono episodi di sovraccarico di liquidi, ma devono essere usati con attenzione in modo da non abbassare eccessivamente il pre-carico riducendo in tal modo la gittata sistolica e la gittata cardiaca. **(livello di evidenza VI)**

FORZA B

- 1. Rivascolarizzazione coronarica**

In pazienti con malattia coronarica nei quali una ischemia miocardica sintomatica o dimostrabile si ritiene avere un effetto negativo sulla funzione diastolica.

- 2. Sartani**

I sartani possono avere simili effetti rispetto agli ACE-inibitori. Il candesartan si è dimostrato efficace nel ridurre le ospedalizzazioni e l'end-point cumulativo mortalità cardiovascolare, ricovero per scompenso, infarto miocardico acuto e stroke in oltre 3000 pazienti scompensati di età media 67 anni con FE media 54% (CHARM preserved). **(livello di evidenza II)** Non vi è stato un significativo effetto sulla sopravvivenza.

FORZA C

- 1. Ripristino del ritmo sinusale in pazienti con fibrillazione atriale (livello di evidenza VI)**

2. Beta-bloccanti

Uso di beta-bloccanti per rallentare la frequenza cardiaca (prolungare il tempo di riempimento ventricolare e permettere uno svuotamento più completo dell'atrio sinistro), ridurre il consumo miocardico di O_2 , controllare la pressione arteriosa con regressione dell'ipertrofia ventricolare. **(livello di evidenza VI)** Non sono noti gli effetti sulla sopravvivenza e progressione della malattia.

3. ACE-inibitori

Gli ACE-inibitori possono migliorare direttamente il rilassamento e la distensibilità cardiaca, possono avere un effetto prolungato grazie alla regressione dell'ipertrofia e ridurre l'ipertensione e la fibrosi. È in corso il PEEP-Trial che valuterà gli effetti del perindopril sulla mortalità globale e i ricoveri per scompenso in pazienti ultrasessantenni con FE $>40\%$. **(livello di evidenza VI)**

4. Calcio-antagonisti

I calcio-antagonisti sono utili in pazienti con ipertensione controllata per ridurre i sintomi di insufficienza cardiaca. I calcio-antagonisti tipo verapamil possono essere usati per gli stessi motivi. Alcuni studi sul verapamil hanno mostrato un miglioramento della funzionalità nei pazienti con cardiomiopatia ipertrofica. Non sono noti gli effetti sulla sopravvivenza e progressione della malattia. **(livello di evidenza VI)**

5. Digitale per ridurre i sintomi dell'insufficienza cardiaca. **(livello di evidenza VI)**

6. I diuretici possono essere necessari in caso di sovraccarico idrico, ma devono essere utilizzati con cautela per evitare un'eccessiva riduzione del precarico con conseguente diminuzione della gittata sistolica e della portata cardiaca **(livello di evidenza VI)**

EDUCAZIONE DEI PAZIENTI E DELLE FAMIGLIE

Ai pazienti con insufficienza cardiaca cronica ed ai loro parenti più stretti dovranno essere fornite raccomandazioni di carattere generale (Tabella 10). **(livello di evidenza VI)**

Tabella 10 - Elenco degli argomenti da trattare con un paziente affetto da insufficienza cardiaca e con la sua famiglia

Raccomandazioni di carattere generale:

- Spiegare che cos'è l'insufficienza cardiaca e perché si manifestano i sintomi
- Cause dell'insufficienza cardiaca
- Come riconoscere i sintomi
- Che cosa fare se si manifestano i sintomi
- Autocontrollo del peso
- Spiegazione circa il razionale dei trattamenti
- Importanza dell'osservanza delle prescrizioni farmacologiche e non
- Astensione dal fumo
- Prognosi

Raccomandazioni sull'uso dei farmaci riguardo a:

- Effetti
- Dosi e tempi di somministrazione
- Effetti collaterali e controindicazioni
- Segni di intossicazione
- Che cosa fare nel caso di mancata o inadeguata somministrazione
- Auto-gestione

Riposo ed esercizio

Vaccinazioni

Viaggi

Abitudini dietetiche e sociali

Da: Swedberg K; Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure, European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J* 2005;26:1115-40, modif.

Controllo del peso

Ai pazienti viene consigliato di pesarsi con regolarità (una volta al giorno, due volte la settimana), e in caso di un aumento improvviso del peso superiore a 2 kg in 3 giorni, di informare il medico; in alternativa in molti casi può venire

insegnata l'autogestione (variazione della propria dose di diuretico in base all'aumento di peso). (**livello di evidenza VI**)

Misure dietetiche

Sale

Il controllo della quantità di sale nella dieta è un problema che è più importante nella fase di insufficienza cardiaca avanzata piuttosto che nella insufficienza lieve. I sostituti del sale devono essere usati con attenzione in quanto possono contenere del potassio. In grosse quantità e in combinazione con un ACE-inibitore essi possono portare a iperpotassiemia.

Liquidi

L'assunzione dei liquidi deve essere ridotta nei pazienti con insufficienza cardiaca avanzata, con o senza iposodiemia.

L'esatta indicazione dell'assunzione dei liquidi non è definita, ma non dovrebbe superare 1,5-2 litri al giorno in caso di insufficienza cardiaca avanzata.

Occorre tenere conto che la restrizione idrica può indurre disidratazione e confusione mentale nell'anziano.

Alcool

Il consumo cronico eccessivo di alcool può danneggiare il cuore e portare allo scompenso. La funzione cardiaca può migliorare e anche completamente normalizzarsi dopo completa astensione nei pazienti con cardiomiopatia dilatativa alcoolica. I pazienti con cardiomiopatia alcoolica devono astenersi totalmente e definitivamente dall'alcool.

Nei pazienti con scompenso da cardiomiopatia non alcoolica, l'abuso di alcool può comunque avere importanti effetti negativi, quali indurre aritmie precipitanti (es. fibrillazione atriale) o deterioramenti della funzione di pompa che inducono scompenso clinico. Inoltre per pazienti nei quali l'entità dell'introito liquido costituisce un aspetto critico, il consumo eccessivo di bevande alcoliche (es. birra) può fare precipitare uno scompenso.

Per la gran parte dei pazienti con scompenso, peraltro, continuare una moderata assunzione di alcool, non provoca

danno. Il medico deve discutere il consumo di alcool con il paziente e individualizzare i consigli relativi.

Obesità

Il trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica deve prevedere la riduzione del peso nei pazienti sovrappeso o negli obesi. Il soggetto è sovrappeso quando l'indice di massa corporea (peso reale in chilogrammi diviso per il quadrato dell'altezza) si trova fra 25 e 30 ed è obeso quando è superiore a 30.

Calo di peso anormale

Una malnutrizione clinica o sub-clinica è presente in circa il 50% dei pazienti con insufficienza cardiaca cronica grave. Per cachessia si intende la perdita di massa corporea totale grassa e magra che accompagna la perdita di peso ed è un importante predittore di ridotta sopravvivenza .

Va considerata la possibilità di una perdita di peso anormale quando vi è:

- a) un peso corporeo <90% del peso corporeo ideale, oppure
- b) una perdita di peso non intenzionale documentata di almeno 5 kg. o superiore al 7,5% del precedente peso normale non edematoso negli ultimi 6 mesi e/o un indice di massa corporea (peso/altezza²) inferiore a 22

L'obiettivo del trattamento è quello di raggiungere un aumento del peso corporeo non edematoso, preferibilmente aumentando la massa muscolare attraverso un adeguato esercizio fisico. Piccoli pasti frequenti sono consigliati quando la minore assunzione di cibo dipende da nausea, dispnea o senso di pesantezza.

Supplementi nutrizionali "naturali"

Nessuno studio osservazionale né trial controllato ha dimostrato evidenza di beneficio in termini di riduzione di mortalità o ri-ospedalizzazioni con i supplementi nutrizionali studiati: il coenzima Q10, l'estratto di biancospino o il Myrobalan (Terminalia arjuna). Poiché vi è un rischio di interazione con le terapie prescritte e i pazienti possono ottenere questi supplementi dietetici senza ricetta medica, è utile investigare sul loro utilizzo durante il colloquio clinico.

Fumo

Il fumo ha molti potenziali effetti negativi nei pazienti con scompenso, ad esempio sull'emodinamica e sull'ossigenazione periferica. Il fumo deve essere sempre sconsigliato incoraggiando l'uso di ausili antifumo che possono includere terapie sostitutive della nicotina.

Viaggi

Le grandi altitudini o i posti molto caldi o umidi sono sconsigliati. In genere, sono da preferire brevi voli aerei a lunghi viaggi con altri mezzi di trasporto. A volte è necessario richiedere l'assistenza per evitare lunghe camminate all'interno dell'aeroporto.

In pazienti con insufficienza cardiaca grave, i lunghi viaggi aerei possono causare dei problemi (ad es. disidratazione, eccessivo edema delle estremità, trombosi venosa profonda) che devono essere resi noti ai pazienti. È opportuno discutere anche i potenziali effetti sull'equilibrio gastrointestinale derivanti dal cambiamento di dieta durante i viaggi. Si dovrà regolare l'uso di diuretici e vasodilatatori nei casi di perdita eccessiva di sodio e fluidi in climi caldi.

Rinnovo patente di guida

I regolamenti vengono periodicamente aggiornati e ristretti. I pazienti con scompenso sono tenuti a informare su ogni condizione medica che possa coinvolgere la loro capacità di guida. Il medico dovrebbe conoscere le linee guida della motorizzazione civile.

Attività sessuale

Le raccomandazioni hanno lo scopo di assicurare il paziente non gravemente compromesso, ma spaventato, di assicurare il partner che è spesso anche più timoroso. Consigliare, se indicato, l'uso di nitrati sub-linguali prima della pratica sessuale e scoraggiare grossi coinvolgimenti emotivi. I pazienti in classe NYHA II sono a rischio intermedio, mentre quelli in classe III-IV sono soggetti ad elevato rischio di scompenso cardiaco provocato dall'attività sessuale.

Sildenafil (Viagra) è un inibitore delle fosfodiesterasi (PDE5) che agisce a livello del tessuto muscolare liscio del-

le parete dei vasi, prevalentemente a livello del corpo cavernoso. Dai dati sulla sicurezza del farmaco tratti dai database su migliaia di soggetti con disfunzione erettile trattati con sildenafil, il farmaco ha minimi effetti collaterali nei pazienti con ischemia miocardica, ipertensione e/o coronaropatia severa; ha inoltre modesti effetti emodinamici, compresa la riduzione della pressione sistolica e diastolica sistematica. Gli effetti emodinamici sono di riduzione delle resistenze e delle pressioni polmonari. Non sono stati dimostrati effetti diretti sulla contrattilità cardiaca. Nei pochi pazienti con scompenso trattati con sildenafil il farmaco è stato ben tollerato, indipendentemente dall'eziologia ischemica o non ischemica. Sono necessari però più dati prima di esprimere giudizi sulla sicurezza a lungo termine e sull'efficacia degli inibitori delle fosfodiesterasi-5 nella disfunzione erettile dei pazienti con scompenso cronico.

Il farmaco non deve essere associato a nitrati per il rischio di ipotensione arteriosa, anche grave.

Vaccinazioni

Non esiste prova documentata degli effetti delle vaccinazioni in pazienti con insufficienza cardiaca. La vaccinazione anti pneumococcica e quella anti influenzale possono ridurre l'incidenza di infezioni respiratorie e quindi i loro effetti potenzialmente negativi sull'IC.

Gestione della terapia

Si dovrà incoraggiare l'autogestione (dove possibile) del dosaggio dei diuretici sulla base di variazioni nei sintomi e nel bilancio dei fluidi. Entro limiti pre-definiti ed individuali, i pazienti possono regolare l'uso dei diuretici. Si dovranno spiegare gli effetti desiderati e quelli collaterali dei farmaci (per i farmaci dello scompenso vedi Tabella 11).

Alcune principali comorbilità possono interferire con la terapia farmacologica dello scompenso cardiaco cronico o possono aumentare la probabilità di effetti collaterali. Esse sono riassunte in Tabella 12 .

Dovranno essere fornite al paziente dettagliate informazioni sui farmaci: miglioramento graduale e completo solo do-

Tabella 11 - I più frequenti effetti collaterali dei farmaci per lo scompenso cardiaco cronico

Farmaco	Effetti Collaterali	
	Comuni	Seri
Diuretici	Ipotensione posturale, gotta, tenesmo	Ipotassiemia, ipomagnesemia, iponatremia; aritmie; insufficienza pre-renale
ACE-inibitori	Tosse, ipotensione, inclusa la posturale	Insufficienza renale, infarto renale se stenosi serrata a renale, angioedema
Sartani	Ipotensione, inclusa la posturale	Insufficienza renale, infarto renale se stenosi renale
Beta-bloccanti	Stanchezza, bradicardia	Peggioramento dello scompenso, esacerbazione d'asma, blocco atrio-ventricolare, impotenza
Spirolattone	Ginecomastia anche dolorosa, stanchezza, rash cutaneo	Iperpotassiemia, iponatremia
Digitale	Nausea	Aritmie, blocco atrio-ventricolare, bradiaritmia (in caso di fibrillazione atriale)
Amiodarone	Fotosensibilità, nausea, ipotiroidismo disturbi del sonno, microdepositi corneali	Iperotiroidismo, fibrosi polmonare o epatica

Modificata da: NICE Guidelines Chronic Heart Failure 2003

po parecchie settimane, e per certi farmaci, solo dopo mesi di trattamento; necessità di graduale titolazione con ACE-inibitori, sartani e farmaci beta-bloccanti a livelli di dosaggio desiderati che non miglioreranno in maniera immediata i sintomi del paziente; in caso di disidratazione (diarrea, ab-

Tabella 12 - Comorbidità che possono influire sul trattamento dello scompenso cardiaco cronico

<p>BPCO/asma/patologia restrittiva polmonare</p>	<p>I Beta-bloccanti sono controindicati in pazienti con:</p> <ul style="list-style-type: none"> • documentazione di grave broncopneumopatia cronica ostruttiva, definita come flusso espiratorio massimo in 1 secondo (FEV_1) < 50% del predetto, • in trattamento cronico con broncodilatatori o con reversibilità di broncostruzione indotta, • con storia di asma bronchiale. <p>Nei pazienti affetti da BPCO non grave può essere vantaggioso scegliere un beta-bloccante cardioselettivo (es: bisoprololo)</p>
<p>Disfunzione renale (creatinina > 200 μmol/l)</p>	<p>ACE-inibitori e sartani sono controindicati. Richiedere parere specialistico</p>
<p>Malattia tiroidea</p>	<p>Una severa disfunzione tiroidea può causare o precipitare lo scompenso. Limita l'uso di amiodarone</p>
<p>Malattie vascolari periferiche</p>	<p>Non sono una controindicazione assoluta al beta-bloccante. Devono fare sorgere un alto sospetto di concomitante patologia delle arterie renali</p>
<p>Poliuria</p>	<p>Richiede appropriato consulto specialistico. Gli alfa bloccanti possono causare ipotensione, ma non sono controindicati. I diuretici sono meno ben tollerati</p>
<p>Gotta</p>	<p>Non usare FANS. Può essere esacerbata dal diuretico e può avere presentazioni atipiche nel paziente scompensato. La colchicina è utile in caso di attacco acuto. L'allopurinolo può ridurre il rischio di recidive, ma non deve essere avviato durante l'attacco acuto</p>

Modificata da: NICE Guidelines Chronic Heart Failure 2003

bondante sudorazione nei climi caldi) riduzione della dose di diuretici; azioni da intraprendere in caso di ipotensione sintomatica (riduzione dei diuretici e, se necessario, temporanea riduzione della dose di ACE-inibitori o sartani; possibile insorgenza della tosse dovuta all'uso di ACE-inibitori e riduzione del gusto; eliminazione di farmaci infiammatori non steroidei associati agli ACE-inibitori o sartani; possibile uso di nitrati sotto forma sub-linguale o spray come trattamento sintomatico transitorio da somministrarsi all'atto dell'insorgenza di dispnea acuta o come prevenzione in certe situazioni.

Aderenza al trattamento

Vi sono evidenze che suggeriscono che la non aderenza al trattamento sia una significativa causa di re-ospedalizzazione per scompenso. Vi sono molte cause di non aderenza che può essere intenzionale o non intenzionale. La non aderenza non intenzionale è connessa a insufficienti risorse del paziente nel gestire la terapia o a oggettive barriere che rendono difficoltoso l'accesso alla terapia o la sua attuazione. Le più diffuse cause di non aderenza non intenzionale sono:

- **compromissione cognitiva del paziente (deficit di memoria, di attenzione, di orientamento temporale o personale ecc.);**
- **problemi emozionali (ansia, depressione) di entità rilevante;**
- **problemi comportamentali (scarsa autonomia negli spostamenti, ecc);**
- **assenza di supporto familiare o sociale;**
- **problemi economici;**
- **importante compromissione dei livelli di funzionalità fisica;**
- **difficile accesso alla struttura sanitaria;**
- **discontinuità assistenziale.**

La non aderenza intenzionale è il risultato di una decisione razionale basata su convinzioni personali circa la malattia e il trattamento. Lo strumento ottimale per ciascun individuo è dato dal dialogo e quindi dal rapporto tra medico e pazien-

te (relazione collaborativa). Alla base dello sviluppo di un efficace rapporto medico paziente sta il processo comunicativo. Costruire una competenza comunicativo-relazionale diventa allora un obiettivo strategico: l'uso consapevole ed appropriato di tecniche di comunicazione non solo consente un aumento dell'efficacia comunicativa durante l'interazione, ma permette anche l'instaurarsi di una relazione terapeutica ottimale nel tempo.

Farmaci da evitare o da assumere con attenzione

I pazienti con scompenso possono avere significativa disfunzione renale ed epatica. I farmaci eliminati prevalentemente dal rene e fegato possono quindi accumularsi causando tossicità (es. ACE-inibitore e digossina).

Farmaci non prescritti (es. erbe medicinali) possono avere interazioni con i farmaci per lo scompenso.

I FANS possono esacerbare l'edema e la disfunzione renale e dovrebbero essere usati con molta cautela (sia i non selettivi che i selettivi COX-2).

Gli steroidi possono esacerbare l'edema e innalzare la pressione arteriosa.

Farmaci inotropi negativi (come verapamil, diltazem, antiaritmici di classe I) dovrebbero essere evitati.

Al momento i tiazolidinedioni (rosiglitazone e pioglitazone) sono controindicati nei pazienti in classe NYHA III-IV. Nei pazienti meno gravi il loro uso è consentito, iniziando a bassa dose, con attenta monitoraggio dei sintomi e segni di ritenzione idrica⁷¹.

Stile di vita

Riposo

L'inattività assoluta va scoraggiata in presenza di insufficienza cardiaca cronica stabile.

Il riposo fisico o a letto è necessario nel caso di insufficienza cardiaca acuta o di destabilizzazione dell'insufficienza cardiaca cronica. Sono consigliati esercizi di mobilizzazione passiva per evitare gli effetti negativi derivanti da un prolungato allettamento e ridurre il rischio di trombosi venosa.

Gli esercizi di respirazione e la mobilitazione attiva potranno essere ripresi man mano che migliorano le condizioni cliniche del paziente.

Attività fisica

L'inattività può portare a decondizionamento fisico, che a sua volta determina un peggioramento dei sintomi e della resistenza allo sforzo. Il training fisico può migliorare la capacità d'esercizio, principalmente attraverso adattamenti dei muscoli periferici senza danno cardiaco.

In condizioni stabili, il paziente dovrebbe praticare giornalmente attività fisiche e del tempo libero tali da non scatenare i sintomi ed evitare il de-condizionamento muscolare. Dovranno invece essere evitati esercizi pesanti o isometrici e sport stancanti ed a livello competitivo.

Attività lavorativa.

Nel caso in cui il paziente lavori, si dovrà fare una valutazione dell'attività lavorativa svolta fornendo consigli sull'opportunità o meno di una loro continuazione.

Addestramento all'esercizio

Programmi di addestramento all'esercizio sono consigliati in pazienti stabili in classe II-III NYHA. Diversi studi clinici di piccole dimensioni ed alcuni esperimenti randomizzati hanno dimostrato che l'esercizio regolare può aumentare la capacità fisica del 15-25% entro livelli di sicurezza, migliorare i sintomi e la percezione della qualità della vita nei pazienti con insufficienza cardiaca stabile in classe NYHA II e III. (**livello di evidenza II**) Non si ha notizia di gravi effetti deleteri o di grave deterioramento sull'emodinamica centrale derivanti dall'addestramento all'esercizio.

Da una recente metanalisi dei trial randomizzati si evince che i programmi di training fisico supervisionati non solo non sono associati a maggior rischio per i pazienti, ma anzi a un beneficio in termini di riduzione di mortalità totale⁷². (**livello di evidenza II**)

La European Society of Cardiology ha recentemente pubblicato delle linee guida standard per l'addestramento all'esercizio in pazienti con insufficienza cardiaca⁷³.

I programmi di training fisico o di riabilitazione sono indicati nei pazienti in Classe NYHA II-III e sono gestiti da specialisti.

Assistenza

Monitorizzazione e follow-up

Lo scompenso cardiaco è malattia cronica con elevata mortalità e considerevole impatto sulla qualità di vita del paziente e della sua famiglia.

Programmi di intervento globale, farmacologico e non, migliorano la qualità della vita, riducono le ri-ospedalizzazioni, diminuiscono i costi⁷⁴, e probabilmente prolungano la sopravvivenza⁷⁵. Non è però ancora chiaro quale fra le componenti dei modelli assistenziali sia responsabile del beneficio. Le condizioni cliniche possono fluttuare da fasi di stabilità a instabilità anche grave, con necessità di re-ospedalizzazione. La monitorizzazione dello stato clinico è necessaria, coinvolge sia il medico di famiglia che lo specialista, e probabilmente contribuisce in gran parte al beneficio del modello assistenziale.

Un'importanza a sé riveste il ruolo dell'infermiere nell'ambito del follow-up sia ambulatoriale ospedaliero che territoriale. Per le sue caratteristiche professionali infatti può risultare particolarmente utile nei programmi di counselling del paziente e dei familiari e nell'educazione sanitaria. L'infermiere territoriale può ad esempio giocare un ruolo cruciale nell'ambito di un percorso assistenziale come quello dello scompenso cardiaco cronico, non operando più esclusivamente sulla singola prestazione (medicazione prelievo ecc.) ma facendosi carico del paziente scompensato e della sua patologia nella sua globalità, in stretto coordinamento con il medico di medicina generale e con lo specialista.

Ad ogni controllo clinico occorre (ri)valutare:

- a) lo stato funzionale: colloquio clinico, questionari di qualità di vita, test da sforzo;

- b) la presenza di congestione: peso corporeo, turgore giugulare, epatomegalia, rantoli, edema, pressione arteriosa in clino e ortostatismo (ipotensione ortostatica può indicare ipovolemia);
- c) il ritmo cardiaco: esame clinico, ECG;
- d) esami ematochimici: la funzionalità renale e gli elettroliti sono essenziali. Altri esami andranno controllati in base al paziente e ai farmaci prescritti;
- e) lo stato nutrizionale: variazioni di peso corporeo e in caso di dubbio valutazione nutrizionistica;
- f) lo stato cognitivo e il tono dell'umore;
- g) lo schema terapeutico: prescrizioni e aderenza del paziente al trattamento;
- h) test di imaging: non vi è evidenza che la ripetizione non motivata di radiografia del torace, ecocardiogramma o monitoraggio invasivo migliori di per sé il management clinico;
- i) digossinemia: non è richiesta per valutare l'efficacia della terapia ma solo come aiuto ad evitare sovradosaggio in casi particolari;
- j) BNP: la relazione tra le concentrazioni plasmatiche del BNP e la funzione cardiaca ha suscitato interesse non solo per le possibili implicazioni diagnostiche e di screening^{76,77} ma anche per la ipotetica utilità di un monitoraggio ambulatoriale ripetuto nel tempo del BNP; ciò per valutare nel singolo paziente la stabilità della malattia e l'efficacia della terapia. Per il momento esistono solo alcuni studi preliminari condotti su un numero piuttosto esiguo di pazienti che hanno valutato questa ipotesi di lavoro con risultati interessanti^{78,79}. Questo ha fatto sì che anche nel "Documento di Consenso: raccomandazioni sull'impiego clinico dei peptidi natriuretici cardiaci⁸⁰", sia stata assegnata per il momento un livello di raccomandazione solo di grado B. Esistono comunque presupposti fisiopatologici che fanno ritenere probabile una utilità in tal senso del dosaggio del BNP che andrà però verificata con adeguati studi. Il BNP può essere do-

sato in fase pre-dimissione di un ricovero per scompenso cardiaco come parametro di stabilizzazione del paziente e come strumento di pianificazione di follow-up ambulatoriale. È auspicabile infatti uno sforzo maggiore per identificare quelli che possono essere parametri validi di stabilizzazione del paziente alla dimissione, come risulta da alcune recenti esperienze⁸¹;

- k) Il livello di conoscenza e l'adeguatezza del comportamento del paziente, offrendo educazione e promuovendo l'autocontrollo e l'autogestione dove possibile;
- l) La frequenza dei controlli dipende dallo stato clinico del paziente e dalla sua stabilità.

In Tabella 13 sono riassunte alcune raccomandazioni relative all'integrazione medico di famiglia-specialista, che non prescindono dalla disponibilità del medico di medicina generale e del cardiologo dell'ambulatorio scompenso per contatti da parte del paziente e dalla disponibilità del cardiologo dell'ambulatorio scompenso per contatti da parte del medico di medicina generale.

È compito anche delle organizzazioni sanitarie quello di favorire il coinvolgimento dei medici di medicina generale e dei cardiologi del territorio in progetti di condivisione di protocolli comportamentali e di aggiornamento periodico.

In Tabella 14 vengono riassunte le principali motivazioni alla richiesta di ricovero ospedaliero.

Comunicazione

L'informazione e la comprensione della malattia e del suo trattamento possono essere vitali per il paziente. Va riconosciuto l'elevato valore terapeutico della comunicazione. Un'efficace strategia comunicativa può essere sviluppata principalmente dal personale sanitario, ma anche suggerita al paziente.

Tecniche comunicative quali l'ascolto attivo, l'uso del silenzio, delle sollecitazioni verbali, paraverbali e non verbali, la capacità di chiedere e di utilizzare meccanismi di feedback, le tecniche verbali di parafrasi, ricapitolazione e sintesi, le modalità di comportamento interpersonale ed informativo-

Tabella 13 - Follow-up in continuità assistenziale

Disponibilità del Medico di MG e del cardiologo dell'ambulatorio scopenso per contatti da parte del paziente

Disponibilità del cardiologo dell'ambulatorio scopenso per contatti da parte del Medico di MG

Favorire la comunicazione tra figure assistenziali

Visita precoce da parte del Medico di MG dopo una dimissione ospedaliera e da parte del cardiologo dell'ambulatorio scopenso dopo un ricovero per causa cardiovascolare

Visita periodica per verificare la stabilità clinica (orientativamente dopo 3 mesi se in classe NYHA I-II, dopo 1-2 settimane se in classe NYHA III)

Durante queste visite:

- valutazione della sintomatologia e controllo dell'esame obiettivo (PA, polso, auscultazione cardiaca, polmonare, peso, ricerca di segni di congestione,..)
- controllo di esami ematochimici
- verifica e rinforzo della aderenza del paziente alle prescrizioni farmacologiche e non farmacologiche
- verifica della modalità d'assistenza e dell'ambiente di vita

Visita di consulenza cardiologica

(presso l'ambulatorio scopenso di riferimento o, se non possibile, presso uno stesso ambulatorio cardiologico di riferimento)

- 1) nell'approfondimento diagnostico dell' eziologia dello scopenso
- 2) scopenso dovuto a malattia valvolare, disfunzione diastolica
- 3) presenza di comorbidità elencate in Tabella 12
- 4) presenza di angina, fibrillazione atriale o altra aritmia
- 5) donne gravide o che progettino una seconda gravidanza
- 6) classe NYHA III o IV o rapido peggioramento clinico
- 7) necessità di elevati dosaggi di diuretico (>75 mg/die di furosemide)
- 8) iponatremia (< 130 mEq/L)
- 9) ipotensione ($PA \leq 90$ mmHg)
- 10) peggioramento dell'insufficienza renale

Tabella 13 - segue - Follow-up in continuità assistenziale

- 11) Avvio o adeguamento della dose di ACE-inibitore in caso di:
- Causa sconosciuta di scompenso cardiaco
 - Pressione sistolica < 100 mmHg
 - Sodio plasmatico < 135 mEq/L
 - Creatinina > 2 mg/dl
 - NYHA IV
 - Malattia valvolare come causa primaria dello scompenso
- 12) Avvio o adeguamento della dose di β -bloccante in caso di:
- NYHA III-IV
 - Eziologia sconosciuta
 - Controindicazioni relative: bradicardia, ipotensione
 - Intolleranza alle bassi dosi
 - Sospensione dei β -bloccanti precedentemente somministrati a causa di sintomi
 - Sospetto di asma bronchiale o malattia bronchiale

Follow-up strumentale cardiologico

- a) ECG almeno 1 volta l'anno se non sono sopravvenute modifiche della terapia
- b) ECOcardiogramma almeno 1 volta ogni 2 anni se stabilità clinica
- c) Altri esami strumentali a giudizio del cardiologo dell'ambulatorio scompenso

educativo, la comunicazione non verbale, ecc. possono essere spontanee o apprese. Una comunicazione efficace non dipende soltanto dalle singole tecniche utilizzate ma soprattutto dall'abilità di organizzare in modo organico tali tecniche durante il colloquio con il paziente.

Il contenuto, lo stile e la tempistica dell'informazione devono essere suggerite dai bisogni del paziente. A meno che volutamente esclusi dal paziente, i familiari dovrebbero essere coinvolti nel processo assistenziale.

La prognosi dovrebbe essere discussa con il paziente e con i familiari in modo aperto ed onesto. La diagnosi di depres-

sione dovrebbe essere considerata in tutti i pazienti (indicatore prognostico). La depressione può essere precipitata dai sintomi di scompenso. Quando presente, il trattamento dovrebbe essere considerato con valutazione potenziali rischi e benefici.

La comunicazione tra medico di medicina generale e specialista ha valore terapeutico in quanto permette un corretto trasferimento delle informazioni sanitarie e del piano terapeutico complessivo dallo specialista ospedaliero al medico curante ed è una "conditio sine qua" per la continuità assistenziale, strumento essenziale per garantire efficacia alla terapia.

Sottogruppi di pazienti con scompenso cardiaco cronico

Età

L'approccio terapeutico alla disfunzione sistolica nell'anziano deve essere identico a quello dei pazienti più giovani per quanto riguarda la scelta dei farmaci. Non vi sono evidenze che le dosi debbano essere ridotte nell'anziano, ma la tolleranza può essere ridotta, gli effetti indesiderati più frequenti e l'aderenza inferiore. Il controllo clinico deve essere più frequente. Tra le malattie dell'invecchiamento la disfunzione renale è particolarmente importante in quanto alcuni farmaci (esempio ACE-inibitori, sartani e digossina) vengono escreti per via renale.

Altri fattori complicanti legati all'invecchiamento comprendono la disfunzione diastolica, la ridotta funzione recettoriale e la alterata regolazione ortostatica della pressione arteriosa.

Uno stile di vita sedentario con decondizionamento e ridotta massa scheletrica e delle variazioni nelle abitudini nutrizionali che portano ad una minore assunzione di calorie/proteine complicano ulteriormente il trattamento dell'insufficienza cardiaca nell'anziano.

Sesso

L'approccio terapeutico alla disfunzione sistolica nella donna deve essere identico a quello dei pazienti di sesso maschile per quanto riguarda la scelta dei farmaci.

Tabella 14 - Eventuale indicazione al ricovero (possibilmente presso la struttura che ha già in carico il paziente in regime ambulatoriale)

Nuova diagnosi di scompenso in paziente in NYHA III o IV
Se indicati esami specialistici cardiologici invasivi (es. coronarografia, cateterismo, SEF,...)
Instabilizzazione clinica di scompenso cardiaco cronico che non risponde al potenziamento della terapia diuretica o alle modifiche posologiche delle concomitanti terapie per lo scompenso
Sospetta ischemia miocardica acuta
Tachi- o bradiaritmia sintomatica con compromissione emodinamica
Ipotensione sintomatica o sincope
Insufficienza renale acuta
Grave patologia extracardiaca concomitante (polmonite, sospetta embolia polmonare,...)
Impossibilità di adeguata assistenza a domicilio

Le donne sono spesso sotto-trattate, nonostante le analisi post-hoc dei grandi trial evidenzino come gli effetti clinici dei farmaci non siano diversi.

Se la donna è in età riproduttiva occorre considerare i rischi teratogeni dei farmaci (ACE-inibitori, amiodarone).

Se la donna ha (o ha avuto) una cardiomiopatia peripartum il rischio di andare incontro a problemi con un'eventuale successiva gravidanza è concreto.

Scelta e programma della terapia farmacologia

(Tabelle 15 e 16)

Disfunzione sistolica ventricolare sinistra asintomatica

In genere, quanto minore è la frazione di eiezione, tanto maggiore è il rischio di andare incontro a un'insufficienza cardiaca.

Il trattamento con un ACE-inibitore è consigliato nei pazienti con ridotta funzione sistolica (frazione di eiezione ventricolare sinistra <45%). Nei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra asintomatica conseguente ad un infarto acuto del miocardio si dovrà aggiungere un beta-bloccante.

Insufficienza cardiaca sintomatica

New York Heart Association Class II

Senza segni di ritenzione idrica: Incominciare ACE-inibitore (la cui dose andrà progressivamente incrementata) e poi avviare beta-bloccante (la cui dose andrà progressivamente aumentata).

Tabella 15 - Ottimizzazione farmacologica		
NYHA	Per i sintomi	Per migliorare la prognosi
I	Ridurre/sospendere il diuretico	ACE-inibitore β -bloccante dopo IM
II	Diuretico in relazione ai sintomi	ACE-inibitore o AT-2 bloccante in caso di intolleranza β -bloccante
III	+ diuretici + digitale + nitrati e idralazina	ACE-inibitore o AT-2 bloccante in caso di intolleranza β -bloccante spironolattone AT2 bloccante
IV	+ diuretici + digitale + nitrati e idralazina + supporto inotropo/vasodilatatore temporaneo	ACE-inibitore o AT-2 bloccante in caso di intolleranza β -bloccante spironolattone AT2 bloccante

Da: Swedberg K; Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure, European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. Eur Heart J 2005;26:1115-40, modif.

Tabella 16 - Algoritmo farmacologico per lo scompenso cardiaco da disfunzione sistolica

Paziente senza segni di ritenzione idrica: se rimane sintomatico dopo impostazione di diuretico ACE-inibitore e beta-bloccante :

- Prendere in considerazione una diagnosi alternativa
- In caso di sospetta ischemia, prendere in considerazione i nitrati o la rivascolarizzazione prima di aggiungere un diuretico.
- Aggiungere diuretico

Paziente con segni di ritenzione idrica: all'inizio ACE-inibitore e diuretico devono essere somministrati contemporaneamente. In caso di miglioramento della sintomatologia, ad es. scomparsa della ritenzione dei liquidi, cercare di ridurre la dose di diuretico, mantenendo però la dose ottimale di ACE-inibitore. Per evitare l'iperpotassiemia, togliere dal regime con diuretici eventuali diuretici risparmiatori di potassio prima di introdurre un ACE-inibitore. Si potranno aggiungere dei diuretici risparmiatori di potassio in caso di persistente ipopotassiemia.

Modificata da: NICE Guidelines Chronic Heart Failure 2003

Con segni di ritenzione idrica: Prescrivere diuretico e incominciare ACE-inibitore (la cui dose andrà progressivamente incrementata) e poi, quando la ritenzione sarà scomparsa ridurre la dose di diuretico e avviare beta-bloccante (la cui dose andrà progressivamente aumentata).

New York Heart Association Class III-IV

Chiedere consulto specialistico

Aggiungere una bassa dose di spironolattone (12,5-50 mg al giorno)

Aggiungere sartano

Possono essere aggiunti i glicosidi cardiaci

É possibile aumentare la dose dei diuretici dell'ansa. Combinazioni di diuretici (un diuretico dell'ansa con un tiazidico) risultano spesso utili.

Resincronizzazione ventricolare

In caso di blocco di branca sinistra e presenza di desincronizzazione intraventricolare (ecocardiografica) considerare resincronizzazione ventricolare.

Trapianto di cuore

Prendere in esame il trapianto di cuore o riconsiderare eventuali benefici che potrebbero derivare da pratiche di rivascolarizzazione coronarica, aneurismectomia o chirurgia valvolare.

Insufficienza cardiaca allo stadio terminale (pazienti che permangono in classe IV NYHA nonostante il trattamento ottimale ed una diagnosi adeguata).

Chiedere consulto specialistico per poter valutare eventuali indicazioni a terapie aggressive. I pazienti senza controindicazioni e di età inferiore ai 65 anni dovrebbero venire considerati per un trapianto. Oltre ai trattamenti farmacologici sopra citati, si potrà fare ricorso ad un supporto inotropo transitorio per via venosa (farmaci simpatomimetici, agonisti dopaminergici e/o farmaci inibitori delle fosfodiesterasi o ca-sensibilizzanti) o a una terapia vasodilatatrice per via venosa (nitroprussiato, nitroglicerina). Per i pazienti in lista d'attesa per il trapianto, si potrà ricorrere talvolta a dei trattamenti ponte, ad un supporto circolatorio con pompaggio intraortico (contropulsatore aortico) o con dispositivi meccanici ventricolari ausiliari, all'emofiltrazione od alla dialisi. Tutte queste pratiche devono essere viste solo nel contesto di un piano strategico di gestione a lungo termine del paziente. Per i pazienti terminali si dovrà considerare l'assistenza multispecialistica palliativa per rispondere ai bisogni peculiari di questa particolare fase della malattia.

BIBLIOGRAFIA

1. Swedberg K, et al. Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure, European Society of Cardiology. *Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure*. Eur Heart J 2005; 26:1115-40.
2. ACC/AHA 2005 *Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult - Summary Article*. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). Circulation 2005; 112:1825-1852.
3. Nieminen MS, et al. The Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure*. Eur Heart J 2005;26:384-416.
4. Gheorghiade M, Bonow RO. *Chronic heart failure in the United States: a manifestation of coronary artery disease*. Circulation 1998; 97:282-9.
5. The Criteria Committee of the New York Heart Association. *Diseases of the Heart and Blood Vessels: Nomenclature and Criteria for Diagnosis*. 6th ed. Boston, MA: Little Brown, 1964.
6. Drazner MH, Rame JE, Stevenson LW, Dries DL. *Prognostic importance of elevated jugular venous pressure and a third heart sound in patients with heart failure*. N Engl J Med 2001; 345:574-81.
7. Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R, et al. *ACC/AHA 2004 guideline update for coronary artery bypass graft surgery: a report of the American college of Cardiology/American Heart association Task Force on practice Guidelines* (Committee to Update the 1999 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery) Available at:
<http://www.acc.org/clinical/guidelines/cabg/index.pdf>

8. Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, et al. *Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations.* Lancet 2000; 355:1126-30.
9. Mueller C., Sholer A, Laule-Klian K et al. *Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea.* N Engl J Med 2004; 350:647-54.
10. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, et al. *Plasma brain natriuretic peptide level as a biochemical marker of morbidity and mortality in patients with asymptomatic or minimally symptomatic left ventricular dysfunction: comparison with plasma angiotensin II and endothelin-1.* Eur Heart J 1999; 20:1799-807.
11. Dao Q, Krishnaswamy P, Kazanegra R, et al. *Utility of B-type natriuretic peptide in the diagnosis of congestive heart failure in an urgent-care setting.* J Am Coll Cardiol 2001; 37:379-85.
12. Kostis JB, Davies BR, Cutler J. et al. *For the SHEP Cooperative Research Group. Prevention of heart failure by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension.* JAMA 1997; 278: 212-6.
13. Izzo JJ. Jr, Gradman AH. *Mechanism and management of hypertension heart disease: from left ventricular hypertrophy to heart failure.* Med Clin North Am 2004; 88:1257-71.
14. Kjeshus J, Pedersen TR, Olsson AG, et al. *The effects of simvastatin on the incidence of heart failure in patients with coronary heart disease.* J Card Fail 1997; 3: 249-54.
15. McMinn TR. Jr., Ross J. Jr. *Hereditary dilated cardiomyopathy.* Clin Cardiol 1995; 18:7-15.
16. Sung RY, Huang GY, Shing MK et al. *Echocardiographic evaluation of cardiac function in paediatric oncology patients treated with or without anthracycline.* Int J Cardiol 1997; 60:239-48.
17. Braunwald E, Domanski MJ, Falbort E, et al *Angiotensin-converting enzyme inhibitor in stable coronary artery disease.* N Engl J Med 2004; 351:2058-68.
18. *Timolol-induced reduction in mortality and reinfarction in patients surviving acute myocardial infarction. I. Mortality results.* JAMA 1982; 247:1707-14.

19. *A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. I. Mortality.* JAMA 1982; 247:1707-14.
20. Bonow RO, Carabello B, de Leon AC Jr, et al. *Guidelines for the management of patients with valvular heart disease: executive summary : a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines.* Circulation 1998; 98:1949-84.
21. Connolly HM, Oh JK, Orszulak TA et al. *Aortic valve replacement for aortic stenosis with severe left ventricular dysfunction : prognostic indicators,* Circulation 1997; 95:2395-400.
22. Faris R, Flather M, Purcell H, et al. *Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta analysis of randomized controlled trials.* Int J Cardiol. 2002 Feb; 82(2): 149-58.
23. Salomon R, *The relation ship between disorders of K and Mg homeostasis.* Seminars in nephrology 1987; 7:253-62.
24. Flather MD, Yusuf S, Kober L, et al. *Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group.* Lancet 2000; 355:1575-1581.
25. Khand AU, Rankin AC, Martin W, et al. *Carvedilol alone or in combination with digoxin for the management of atrial fibrillation in patients with heart failure?* J Am Coll Cardiol. 2003; 42:1944-51.
26. *The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. The Digitalis Investigation Group.* N Engl J Med 1997; 336:525-33.
27. 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. PROVED Investigative Group.* J Am Coll Cardiol 1993; 22:955-62.
28. Packer M, Gheorghiade 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.

29. Heerdink ER, Leufkens HG, Herings RM, et al. *NSAIDs associated with increased risk of congestive heart failure in elderly patients taking diuretics.* ArchIntern Med 1998; 158:1108-12.
30. Herchuelz A, Derenne F, Deger F, et al. *Interaction between non-steroidal anti-inflammatory drugs and loop diuretics: modulation by sodium balance.* J Pharmacol Exp Ther 1989; 248:1175-81.
31. Flaker GC, Blackshear JL, McBride R, et al. *Antiarrhythmic drug therapy and cardiac mortality in atrial fibrillation. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators.* J Am Coll Cardiol 1992; 20:527-32.
32. Connolly SJ, Kerr CR, Gent M, et al. *Effects of physiologic pacing versus ventricular pacing on the risk of stroke and death due to cardiovascular causes. Canadian Trial of Physiologic Pacing Investigators.* N Engl J Med. 2000; 342:1385-1391.
33. Lamas GA, Lee KL, Sweeney MO, et al. *Mode Selection Trial in Sinus-Node Dysfunction. Ventricular pacing or dual-chamber pacing for sinus-node dysfunction.* N Engl J Med. 2002; 346:1854-62.
34. Newman D, Lau C, Tang AS, et al. *CTOPP Investigators. Effect of pacing mode on health-related quality of life in the Canadian Trial of Physiologic Pacing.* Am Heart J. 2003; 145:430-7.
35. Willerson JT, Kerelakes DJ. *Cardiac resynchronization therapy. Helpful now in selected patients with CHF.* Circulation 2004; 109:308-9.
36. McAlister FA, Tu JV, Newman A, et al. *How many patients with heart failure are eligible for cardiac resynchronization? Insights from two prospective cohorts.* Eur Heart J 2006; 27:323-9.
37. Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, et al. *Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. AVID, CASH and CIDS studies. Antiarrhythmics vs Implantable Defibrillator study. Cardiac Arrest Study Hamburg. Canadian Implantable Defibrillator Study.* Eur Heart J. 2000; (24):2071-8.
38. Cleland JG, Ghosh J, Freemantle N, et al. *Clinical trials update and cumulative meta-analyses from the American College of Cardiology: WATCH, SCD-HeFT, DINAMIT, CASINO, INSPIRE, STRATUS-US, RIOLipids and cardiac resynchronisation therapy in heart failure.* Eur J Heart Fail 2004; 6:501-8.

39. Nanthakumar K, Epstein AE, Kay GN, et al. *Prophylactic implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients with left ventricular systolic dysfunction. A pooled analysis of 10 primary prevention trials.* J Am Coll Cardiol 2004; 44:2166-72.
40. Desai AS, Fang JC, Maisel WH, et al. *Implantable defibrillators for the prevention of mortality in patients with nonischemic cardiomyopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials.* JAMA 2004; 292:2874-9.
41. Coats AJ, Adamopoulos S, Radaelli A, et al. *Controlled trial of physical training in chronic heart failure: exercise performance, hemodynamics, ventilation, and autonomic function.* Circulation 1992; 85:2119-31.
42. Kiilavuori K, Toivonen L, Naveri H, Leinonen H. *Reversal of autonomic derangements by physical training in chronic heart failure assessed by heart rate variability.* Eur Heart J 1995; 16:490-5276.
43. Cooksey JD, Reilly P, Brown S, et al. *Exercise training and plasma catecholamines in patients with ischemic heart disease.* Am J Cardiol 1978; 42:372-6.
44. Orenstein TL, Parker TG, Butany JW, et al. *Favorable left ventricular remodelling following large myocardial infarction by exercise training: effect on ventricular morphology and gene expression.* J Clin Invest 1995; 96:858-66.
45. Wang J, Yi GH, Knecht M, et al. *Physical training alters the pathogenesis of pacing-induced heart failure through endothelium-mediated mechanisms in awake dogs.* Circulation 1997; 96:2683.
46. Belardinelli R, Georgiou D, Cianci G, Purcaro. *A Randomized, controlled trial of long-term moderate exercise training in chronic heart failure: effects on functional capacity, quality of life, and clinical outcome.* Circulation 1999; 99:1173-82.92.
47. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, et al. *Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure.* N Engl J Med 2004; 351:2049-57.
48. Hsu LF, Jais P, Sanders P, et al. *Catheter ablation for atrial fibrillation in congestive heart failure.* N Engl J M 2004; 351:2373-83.

49. Cesario D, Clark J, Maisel A. *Beneficial effects of intermittent home administration of the inotrope/vasodilator milrinone in patients with end-stage congestive heart failure: a preliminary study.* Am Heart J 1998; 135:121-9.
50. Marius-Nunez AL, Heaney L, Fernandez RN, et al. *Intermittent notropic therapy in an outpatient setting: a cost-effective therapeutic modality in patients with refractory heart failure.* Am Heart J 1996; 132:805-8.
51. Anderson JL. *Hemodynamic and clinical benefits with intravenous milrinone in severe chronic heart failure: results of a multicenter study in the United States.* Am Heart J 1991; 121:1956-64.
52. Hatzizacharias A, Makris T, Krespi P, et al. *Intermittent milrinone effect on long-term hemodynamic profile in patients with severe congestive heart failure.* Am Heart J 1999; 138:241-6.
53. DiBianco R, Shabetai R, Kostuk W, et al. *A comparison of oral milrinone, digoxin, and their combination in the treatment of patients with chronic heart failure.* N Engl J Med 1989; 320:677-83.
54. Cadel A, Brusoni B, Pirelli P, et al. *Effects of digoxin, placebo and ibopamine on exercise tolerance and cardiac rhythm of patients with chronic post-infarct left ventricular failure.* Arzneimittelforschung 1986; 36:376-9.
55. Weber KT, Andrews V, Janicki JS, et al. *Pirbuterol, an oral beta-adrenergic receptor agonist, in the treatment of chronic cardiac failure.* Circulation 1982; 66:1262-7.
56. Packer M, Carver JR, Rodeheffer RJ, et al. *Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. The PROMISE Study Research Group.* N Engl J Med 1991; 325:1468-75.
57. Applefeld MM, Newman KA, Sutton FJ, et al. *Outpatient dobutamine and dopamine infusions in the management of chronic heart failure: clinical experience in 21 patients.* Am Heart J 1987; 114:589-95.
58. Elis A, Bental T, Kimchi O, et al. *Intermittent dobutamine treatment in patients with chronic refractory congestive heart failure: a randomized, double-blind, placebo-controlled study.* Clin Pharmacol Ther 1998; 63:682-5.
59. Uretsky BF, Jessup M, Konstam MA, et al. *Multicenter trial of oral enoximone in patients with moderate to moderately severe*

- congestive heart failure. Lack of benefit compared with placebo. Enoximone Multicenter Trial Group. Circulation 1990; 82:774-80.*
60. Cohn JN, Goldstein SO, Greenberg BH, et al. *A dose-dependent increase in mortality with vesnarinone among patients with severe heart failure. Vesnarinone Trial Investigators. N Engl J Med 1998; 339:1810-6.*
 61. Ahmed A. *Quality and outcomes of heart failure care in older adults: role of multidisciplinary disease-management programs. J Am Geriatr Soc. 2002; 50: 1590-1593.*
 62. Cleland JG, Pennell DJ, Ray SG, et al.; *Carvedilol hibernating reversible ischaemia trial: marker of success investigators. Myocardial viability as a determinant of the ejection fraction response to carvedilol in patients with heart failure (CHRISTMAS trial): randomised controlled trial. Lancet. 2003; 362:14-21.*
 63. Connors AF, Jr., Speroff T, Dawson NV, et al. *The effectiveness of right heart catheterization in the initial care of critically ill patients. SUPPORT Investigators. JAMA 1996; 276:889-97.*
 64. 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.*
 65. Massie BM, Kramer BL, Topic N. *Lack of relationship between the short-term hemodynamic effects of captopril and subsequent clinical responses. Circulation 1984; 69:1135-41.*
 66. Stevenson LW, Massie BM, Francis GS. *Optimizing therapy for complex or refractory heart failure: a management algorithm. Am Heart J 1998; 135:S293-309.*
 67. *Continuous home ambulatory intravenous inotropic drug therapy in severe heart failure: safety and cost efficacy. Am Heart J 1997; 134:889-900.*
 68. Miller LW, Merkle EJ, Herrmann V. *Outpatient dobutamine for endstage congestive heart failure. Crit Care Med 1990; 18:S30-3.*
 69. Elis A, Bental T, Kimchi O, et al. *Intermittent dobutamine treatment in patients with chronic refractory congestive heart failure: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Clin Pharmacol Ther 1998; 63:682-5.*

70. *The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Predictors of thromboembolism in atrial fibrillation: I. Clinical features of patients at risk.* Ann Intern Med. 1992; 116:1-5.
71. Nesto RW, Bell D, Bonow RO, et al. *American Heart Association; American Diabetes Association. Thiazolidinedione use, fluid retention, and congestive heart failure: a consensus statement from the American Heart Association and American Diabetes Association.* October 7, 2003. Circulation 2003; 108:2941-2948.
72. Piepoli MF, Davos C, Francis DP, Coats AJ; *ExTraMATCH Collaborative. Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH).* BMJ. 2004; 328(7433):189
73. *Working Group on Cardiac Rehabilitation & Exercise Physiology and Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. Recommendations for exercise training in chronic heart failure patients.* Eur Heart J. 2001; 22:125-13.
74. Ahmed A. *Quality and outcomes of heart failure care in older adults: role of multidisciplinary disease-management programs.* J Am Geriatr Soc. 2002; 50:1590-93.
75. Stewart S, Horowitz JD. *Home-based intervention in congestive heart failure: long-term implications on readmission and survival.* Circulation. 2002; 105:2861-6.
76. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM et al. for the Breathing Not Properly Multinational Study Investigators. *Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure.* N Eng J Med 2002; 347:161-7.
77. Maisel AS. *The diagnosis of acute congestive heart failure: role of BNP measurements.* Heart Fail Rev 2003; 8:327-34.
78. Maisel AS. *Use of BNP levels in monitoring hospitalized heart failure patients with heart failure.* Heart Fail Rev 2003; 8:339-44.
79. Clerico A, Emdin M. *Diagnostic accuracy and prognostic relevance of the measurement of the cardiac natriuretic peptides: a review.* Clin Chem 2004;50:33-5.
80. Emdin M, Clerico A, et al. *Documento di consenso. Raccomandazioni sull'impiego clinico dei peptidi natriuretici cardiaci.* Ital Heart J Suppl 2005; 6(5):308-25.

81. Valle R, Aspromonte N, Feola M, et al. *B-type natriuretic peptide can predict the medium-term risk in patients with acute heart failure and preserved systolic function.* J. Card Fail 2005; 11(7):498-503.

4. Appendice

**I principali trial di terapia farmacologica e non effettuati
nello scompenso cardiaco
(riportati in ordine alfabetico)**

AIRE (Acute infarction ramipril efficacy study)

- Pubblicazione:** Lancet, 1993; 342:821-828
J Cardiovasc Pharmacol, 1991; 18(Suppl 2):S105-S109
- Pazienti:** 2206 pazienti, recente infarto del miocardio e scompenso cardiaco
- Trattamento:** Randomizzato: ramipril verso placebo.
- Risultati:** Riduzione della mortalità totale del 27%. Non differenze in incidenza di ictus o reinfarto.

ALLHAT (Antihypertensive and lipid lowering treatment to prevent heart attack trial)

- Pubblicazione:** JAMA, 2002; 288:2981-2997
- Pazienti:** 33.357 ipertesi ≥ 55 anni e con almeno 1 fattore di rischio aterosclerotico
- Trattamento:** Randomizzato: clortalidone verso lisinapril verso amlodipina
- Risultati:** Nessuna differenza tra i tre trattamenti nell'end point combinato: malattia coronarica fatale o infarto non fatale.

N.B. Il braccio doxazosin è stato prematuramente interrotto per un'eccessivamente maggiore incidenza di eventi cardiovascolari e in particolare di scompenso di cuore quando confrontato con il clortalidone.

ANZ (Australia and New Zealand heart failure study)

- Pubblicazione:** Lancet, 1997; 349:375-80
- Pazienti:** 415 pazienti, eziologia ischemica, frazione di eiezione $\leq 45\%$, NYHA II-III
- Trattamento:** Randomizzato: carvedilolo verso placebo
- Risultati:** Non differenza nell'incidenza degli episodi di scompenso cardiaco; riduzione della mortalità e delle ospedalizzazioni (RR 1,12, CI 0,57-0,95). Non modificazioni della tolleranza allo sforzo, della distanza percorsa al test dei sei minuti e della classe NYHA.

ATLAS (Assessment of treatment with Lisinopril and survival)

- Publicazione:** Circulation, 1999; 100:2312-2318
- Pazienti:** 3.164 pazienti, frazione di eiezione $\leq 30\%$, NYHA II-IV
- Trattamento:** Randomizzato: lisinopril a bassa o alta dose (2,5-5 mg/die verso 32,5-35 mg/die)
- Risultati:** Trend verso riduzione della mortalità totale e della mortalità cardiovascolare nel gruppo trattato con alta dose di lisinopril, statisticamente non significativa; riduzione dell'end point combinato mortalità totale-ospedalizzazioni del 12%.

AVID (Antiarrhythmics versus implantable defibrillators)

- Publicazione:** N Engl J Med, 1997; 337:1576-1583
- Pazienti:** 1.016 pazienti, fibrillazione ventricolare o tachicardia ventricolare mal tollerata emodinamicamente.
- Trattamento:** Defibrillatore impiantabile verso trattamento farmacologico (principalmente amiodarone o sotalolo)
- Risultati:** Riduzione della mortalità nei pazienti con defibrillatore impiantabile del 39% a 1 anno, del 27% a 2 anni e del 31% a 3 anni.

BEST (Beta-blocker evaluation survival trial)

- Publicazione:** N Engl J Med, 2001; 344:1659-67
- Pazienti:** 2.708 pazienti NYHA III-IV, frazione di eiezione $\leq 35\%$
- Trattamento:** Randomizzato: bucindololo verso placebo
- Risultati:** Non effetto positivo sulla sopravvivenza.

CABG-Patch

- Publicazione:** N Engl J Med, 1997; 337(22):1569-75
N Engl J Med, 1997; 337(22):1569-75
Am J Cardiol, 1999; 83(5B):74D-78D
- Pazienti:** 900 pazienti eleggibili per rivascularizzazione miocardica, frazione di eiezione $\leq 35\%$, potenziali tardivi positivi
- Trattamento:** Randomizzato: rivascularizzazione miocardica chirurgica + ICD verso controlli
- Risultati:** Ad un follow-up medio di 32 ± 16 mesi, non differenze significative della mortalità (RR 1,07, CI 0,81-1,42).

CAPRICORN (Carvedilol post-infarct survival controlled evaluation)

Pubblicazione: Lancet, 2001; 357:1385-90
Pazienti: 1.959 post-IM, frazione di eiezione $\leq 40\%$
Trattamento: Randomizzato: carvedilolo verso placebo
Risultati: Riduzione della mortalità non significativa (RR 0,77, CI 0,60-0,98, $p=0,03$).

CARE-HF (The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure)

Pubblicazione: N Engl J Med, 2005; 352:1539-49
Pazienti: 813 pazienti, NYHA III-IV, FU medio 29.4 mesi
Trattamento: Terapia farmacologica verso Terapia farmacologica + resincronizzazione (CRT)
Risultati: Nei pazienti con SC e desincronizzazione, la CRT in aggiunta alla terapia medica migliora la qualità della vita e riduce le complicanze ed il rischio di morte; l'end-point primario (mortalità + ospedalizzazione per cause cardiovascolari) era significativamente ridotto (HR 0,63, CI 95% 0,51- 0,77, $p<0,001$); l'end-point secondario (mortalità per tutte le cause) era ridotto (HR 0,64, CI 95% 0,48 fi 0,85, $p<0,002$). La CRT deve essere quindi presa in considerazione nei pazienti di questo tipo.

CARMEN (Carvedilol Ace-inhibitors remodelling mild heart failure evaluation)

Pubblicazione: Cardiovasc Drugs Ther, 2001; 15:69-77
Eur Heart J, 2002; 4(5):661-666
Pazienti: 572 pazienti con scompenso cardiaco stabile, frazione di eiezione $\leq 40\%$
Trattamento: Randomizzato: carvedilolo verso enalapril verso carvedilolo + enalapril
Risultati: Il trattamento combinato ha portato una riduzione significativa del volume ventricolare sinistro indicizzato a 18 mesi di follow-up; il carvedilolo da solo ha portato un effetto intermedio, non significativamente superiore all'enalapril da solo.

CASH (Cardiac arrest study Hamburg)

Publicazione: Circulation, 2000; 102:748-754

Pazienti: 288 pazienti sopravvissuti a un arresto cardiaco avvenuto \leq 3 mesi prima

Trattamento: Randomizzato: ICD verso farmaci antiaritmici (amiodarone, metoprololo)

Risultati: Il trattamento con ICD riduceva la mortalità in maniera non significativa rispetto ai farmaci.

CHARM (Congestive heart failure trial of antiarrhythmic therapy) Alternative-Added- Preseved

Publicazione: Lancet, 2003; 362:757-781.

Pazienti: 7601 pazienti, NYHA II-IV

Trattamento: Randomizzato: candesartan verso placebo

Risultati: Il trattamento con candesartan ha ridotto la mortalità per cause cardiovascolari e/o le ospedalizzazioni per scompenso cardiaco in pazienti intolleranti all'ACE-inibitore (RR 0,70 CI 0,60-0,81, $p < 0,0001$) e in quelli già in trattamento con ACE-inibitore (RR 0,85 CI 0,75-0,96, $p = 0,01$). I risultati nei pazienti con funzione ventricolare sinistra conservata sono meno conclusivi.

CHF-STAT (Congestive heart survival trial of antiarrhythmic therapy)

Publicazione: Circulation, 1998; 98:2574-2579

Pazienti: 103 pazienti con fibrillazione atriale, appartenenti allo studio CHF-STAT

Trattamento: Amiodarone verso placebo

Risultati: Il trattamento è efficace nel ripristino del ritmo sinusale; riduzione della mortalità nei pazienti con ripristino del ritmo sinusale rispetto a quelli in cui permane la fibrillazione atriale.

CIBIS I (The cardiac Bisoprolol study)

Publicazione: Circulation, 1994; 90:1765-1773

Pazienti: 641 pazienti, NYHA III-IV, frazione di eiezione $\leq 40\%$

Trattamento: Bisoprololo verso placebo

Risultati: Non riduzione della mortalità totale e aritmica nei pazienti trattati; miglioramento dello stato funzionale e riduzione delle ospedalizzazioni nei pazienti trattati.

CIBIS II (The cardiac Bisoprolol study II)

- Publicazione:** Lancet, 1999; 353:9-13
- Pazienti:** 659 pazienti, NYHA III-IV, frazione di eiezione \leq 35%
- Trattamento:** Bisoprololo verso placebo
- Risultati:** Riduzione della mortalità totale, della mortalità cardiovascolare e delle reospedalizzazioni.

CIBIS-III (Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with Bisoprolol followed by Enalapril, as compared with the opposite sequence results of the randomized cardiac insufficiency Bisoprolol study)

- Publicazione:** Circulation, 2005; 112:2426-35
- Pazienti:** 1.010 pazienti, SC lieve-moderato, FE VS \leq 35%
- Trattamento:** Terapia iniziale con bisoprololo (target dose 10 mg) verso terapia iniziale con enalapril (target dose 10 mg BID) per 6 mesi seguita dalla loro combinazione per 6-24 mesi
- Risultati:** Il trattamento iniziale con bisoprololo non era inferiore al trattamento iniziale con enalapril in termini di end-point primario (mortalità + ospedalizzazione) (HR 1,17, CI 95% 0,51- 0,77, $p < 0,001$). Entrambe le strategie possono essere sicure ed efficaci.

CIDS (Canadian implantable defibrillator study)

- Publicazione:** Circulation, 2000; 101:1297-1302
- Pazienti:** 2.647 pazienti con documentata fibrillazione ventricolare o arresto cardiaco cardiovertito o defibrillato o tachicardia ventricolare sostenuta causa di sincope o veloce (FC \geq 150 bpm) o angina quando la frazione d'eiezione era \leq 35% o sincope con successiva evidenza di tachicardia ventricolare spontanea o sostenuta monomorfa
- Trattamento:** ICD verso amiodarone
- Risultati:** In tutti, non differenze significative nella mortalità totale e aritmica. Nei pazienti stratificati per essere a maggior rischio il beneficio dell'ICD sull'amiodarone diventa evidente ($p = 0,011$). I pazienti a maggior probabilità di beneficiare di un ICD erano gli anziani (\geq 70 anni), FE \leq 35%, NYHA III-IV.

COMET (Carvedilol or Metoprolol European trial)

- Pubblicazione:** Lancet, 2003; 362(9377):7-13
- Pazienti:** 3.029 pazienti, NYHA II-IV, frazione di eiezione \leq 35%
- Trattamento:** Randomizzato: carvedilolo verso metoprololo
- Risultati:** Ad un follow-up medio di 58 mesi, nel gruppo trattato con carvedilolo si è verificata una mortalità inferiore (RR 0,83, CI 0,74-0,93, $p = 0,0017$); non differenze nell'incidenza di effetti collaterali.

COMPANION (Comparison of medical therapy, pacing and defibrillation in chronic heart failure)

- Pubblicazione:** Eur J Heart Fail, 2003; 5:391-398
- Pazienti:** 1.520 pazienti, NYHA III-IV, frazione di eiezione \leq 35%, QRS >120 msec, PR > 150 msec, diametro telediastolico ventricolare sinistro > 60 mm
- Trattamento:** Randomizzato: trattamento farmacologico standard verso resincronizzazione verso resincronizzazione + ICD
- Risultati:** Lo studio è stato chiuso in anticipo dopo un follow-up medio di 16 mesi per eccesso di beneficio. La resincronizzazione da sola ha ridotto in modo significativo le ospedalizzazioni, mentre una riduzione significativa della mortalità si è avuta nel gruppo trattato con resincronizzazione + ICD.

CONSENSUS (Cooperative North Scandinavian Enalapril survival study)

- Pubblicazione:** N Engl J, 1987; 316:1429-1435
Circulation, 1990; 82:1730-1736
Am J Cardiol, 1990; 66:40D-45D
Am J Cardiol, 1992; 69:103-107
- Pazienti:** 235 pazienti, NYHA IV
- Trattamento:** Randomizzato: enalapril verso placebo
- Risultati:** Riduzione del 40% della mortalità totale nel gruppo trattato con enalapril del 40% a 6 mesi di follow-up, del 31% a un anno e del 27% al termine dello studio, dovuto principalmente a riduzione delle morti per progressione dello scompenso, senza differenza nell'incidenza di morte improvvisa. Inoltre miglioramento della classe NYHA e riduzione delle dimensioni del ventricolo sinistro nel gruppo trattato.

CONTAK CD (Non acronim ma nome del device)

Pubblicazione: Eur J Heart Fail, 2001; 3:491-494

Pazienti: 581 pazienti scompensati con frazione di eiezione $\leq 35\%$, NYHA II-IV, QRS >120 msec e con indicazione a impianto di ICD

Trattamento: Studio randomizzato, crossover, parallelo sulla re-sincronizzazione biventricolare

Risultati: Trend verso la riduzione di mortalità/morbilità; miglioramento della tolleranza allo sforzo, qualità di vita e classe NYHA.

COPERNICUS (Carvedilol prospective randomized cumulative survival trial)

Pubblicazione: N Engl J Med, 2001; 344:1651-8

Pazienti: 2.200 pazienti NYHA III-IV, frazione di eiezione $< 25\%$

Trattamento: Carvedilolo verso placebo, randomizzato

Risultati: Lo studio è stato interrotto prematuramente per una significativa riduzione della mortalità nel gruppo trattato.

DEFINITE (Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy)

Pubblicazione: N Engl J Med, 2004; 350:2151-8

Pazienti: 458 pazienti, cardiomiopatia dilatativa non ischemica FE $< 35\%$, battiti ectopici ventricolari o TVNS, FU medio 29.0 ± 14.4 mesi

Trattamento: Terapia farmacologica standard verso Terapia farmacologica standard+ ICD monocamerale

Risultati: La mortalità per morte improvvisa risultava significativamente ridotta nel gruppo ICD (HR 0,20, CI 95% 0,06-0,71, $p=0,006$). Anche la mortalità globale era ridotta nel gruppo ICD, ma non in modo statisticamente significativo (HR 0,65, CI 95% 0,40-1,06, $p=0,008$).

DIAMOND (Danish investigations of arrhythmia and mortality on Dofetilide)

Publicazione: N Engl J Med, 1999; 341:857-865
J Am Coll Cardiol, 1998; 31 Suppl A:33A

Pazienti: 1.518 pazienti con scompenso cardiaco + 1510 con recente infarto del miocardio (<7 gg)

Trattamento: Randomizzato: dofetilide verso placebo

Risultati: Non differenze in mortalità (circa del 41%, RR 0,95, CI 0,81-1,11); riduzione delle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco e maggior numero di cardioversioni di fibrillazione atriale (con un aumento del 3,3% degli episodi di torsioni di punta).

DICE (Dobutamine intermittent)

Publicazione: Am Heart J, 1999; 138:247-253

Pazienti: 38 pazienti con frazione di eiezione \leq 30% NYHA III-IV

Trattamento: Randomizzato: dobutamina intermittente a bassa dose verso placebo

Risultati: Riduzione delle ospedalizzazioni nei pazienti con dobutamina.

DIG (The Digitalis investigation group study)

Publicazione: N Engl J Med, 1997 ;336:525-533

Pazienti: 6.800 pazienti con frazione di eiezione \leq 45% e 988 pazienti con frazione di eiezione $>$ 45%, scompenso cardiaco

Trattamento: Randomizzato: digitale verso placebo

Risultati: Non differenze in mortalità, incidenza di ischemia miocardica o aritmie. Riduzione delle ospedalizzazioni nei pazienti con frazione d'eiezione \leq 45%.

EART (Endotelin a receptor antagonist trial in heart failure)

Publicazione: Eur Heart J ,2002; 4(5):661-666

Pazienti: 642 pazienti classe NYHA II-IV, frazione di eiezione \leq 35%, scompenso cardiaco in terapia ottimizzata

Trattamento: Randomizzato: darusentan a 4 diversi dosaggi verso placebo

Risultati: A 6 mesi di trattamento non differenze in volume telediastolico ventricolare sinistro, capacità funzionale al test del cammino e qualità di vita. Non importanti effetti collaterali del farmaco.

ELITE I (Evaluation of Losartan in the elderly)

Pubblicazione: Lancet, 1997; 349:747-752
Pazienti: 22 pazienti, NYHA II-IV, frazione di eiezione \leq 40%.
Trattamento: Captopril+placebo/losartan o placebo/captopril+losartan
Risultati: Nel gruppo trattato con losartan riduzione della mortalità totale ed improvvisa. Non differenze nelle ospedalizzazioni.

ELITE II (Evaluation of Losartan in the elderly II)

Pubblicazione: Lancet, 2000; 355:1582-1587
J Card Fail 1999;5:146-154
Pazienti: 3.152 pazienti, > 60 anni, frazione di eiezione \leq 40%
Trattamento: Randomizzato: losartan verso captopril
Risultati: Il trattamento con losartan non è risultato superiore al captopril nel ridurre la mortalità.

EMIAT (European myocardial infact Amiodarone trial)

Pubblicazione: Am J Cardiol, 1993; 72:95F-98F
Eur Heart J, 1994; 15:620-624
Lancet, 1997; 349:667-674
Pazienti: 1.486 pazienti, con recente infarto del miocardio, frazione di eiezione \leq 40%
Trattamento: Randomizzato: amiodarone verso placebo
Risultati: A 16 mesi di trattamento non differenze in mortalità totale e cardiovascolare; riduzione del 35% della mortalità aritmica.

EUROPA (European trial on reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary artery disease)

Pubblicazione: Lancet, 2003; 362:782-788
Pazienti: 13.665 pazienti con stabile malattia coronarica, a basso rischio
Trattamento: Randomizzato: perindopril verso placebo
Risultati: Il trattamento con perindopril ha portato ad una riduzione dell'end point combinato morte cardiovascolare, infarto miocardico o arresto cardiaco del 20% ($p=0,0003$).

EPHESUS (Eplerenone's Neurohormonal efficacy and survival study)

- Pubblicazione:** Eur J Heart Fail, 2003; 5:391-398
- Pazienti:** 6.632 pazienti, con recente infarto del miocardio, frazione di eiezione <40%, con evidenza di scompenso cardiaco o con diabete mellito
- Trattamento:** Randomizzato: eplerenone verso placebo
- Risultati:** Il trattamento con eplerenone ha portato ad una riduzione della mortalità totale del 15% e della mortalità+ospedalizzazioni cardiovascolari del 13%; evidente riduzione soprattutto della morte improvvisa.

FACET (Flosequinam-ACE-inhibitor trial)

- Pubblicazione:** Circulation, 1993; 88:492-501
- Pazienti:** 322 pazienti, NYHA II-III, frazione di eiezione \leq 35%
- Trattamento:** Randomizzato: flosequinam verso placebo
- Risultati:** A alte dosi miglioramento della capacità funzionale e della qualità di vita, non ottenuto a dosi più basse. Maggior numero di effetti collaterali nel gruppo trattato. Non differenze in mortalità. Inoltre, contemporanei trial hanno mostrato un aumento della mortalità nel gruppo trattato.

FIRST (Floran International Randomized Survival Trial)

- Pubblicazione:** J Am Coll Cardiol, 1996; 27:141A
- Pazienti:** 471 pazienti, frazione di eiezione <25%, NYHA III-IV, wedge >15 mmHg, indice cardiaco <2,5 m/min/m²
- Trattamento:** Randomizzato: flolan verso placebo.
- Risultati:** Il trial è stato interrotto precocemente per un eccesso di mortalità nel gruppo trattato.

GESICA (Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardíaca en Argentina)

Pubblicazione: Lancet, 1994; 344:493-498

Pazienti: 516 pazienti, frazione di eiezione $\leq 35\%$, NYHA II-IV

Trattamento: Randomizzato: amiodarone verso placebo

Risultati: Riduzione significativa della mortalità nel gruppo trattato del 28%, riduzione non significativa della mortalità improvvisa e della morte per progressione dello scompenso.

GISSI 3 (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico)

Pubblicazione: J Am Coll Cardiol, 1996; 27: 337-344

Pazienti: 18.895 pazienti con IMA

Trattamento: Randomizzato: lisinopril e nitrati, da soli o in combinazione

Risultati: Riduzione significativa della mortalità e dello sviluppo di disfunzione ventricolare sinistra nel gruppo trattato con lisinopril. (18,1% verso 19,3%, $p=0,03$).

HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation study)

Pubblicazione: N Engl J Med, 2000; 342: 145-53

Pazienti: 9.541 ad alto rischio per avere una tra le seguenti morbidità: pregresso infarto, angina pectoris, malattia coronarica multivasale, anche trattata con angioplastica o rivascolarizzazione chirurgica, malattia vascolare periferica o cerebrale, diabete mellito con un altro addizionale fattore di rischio

Trattamento: Randomizzato: ramipril verso placebo

Risultati: Il trial è stato interrotto prematuramente per il consistente beneficio del ramipril sull'end-point composito primario: infarto, stroke o morte cardiovascolare.

HY-C (Hydralazine Captopril study)

Pubblicazione: J Am Coll Cardiol, 1992 :19:842-850

Pazienti: 117 valutati per inserimento in lista di trapianto cardiaco, NYHA III-IV.

Trattamento: Randomizzato: idralazina verso captopril.

Risultati: Il trattamento con captopril ha portato un aumento della sopravvivenza, prevalentemente per una riduzione dell'incidenza di morte improvvisa.

INSIGHT (International Nifedipine GITS Study Intervention as a Goal in Hypertension Treatment)

Pubblicazione: Lancet, 2000; 356: 366-372

Pazienti: 6.321 ipertesi

Trattamento: Randomizzato: nifedipina GITS verso amiloride più idroclorotiazide

Risultati: Non differenze significative tra i due trattamenti nell'end point combinato (infarto miocardico, scompenso, stroke o morte cardiovascolare) né nella mortalità totale.

LIDO (Levosimendan Infusion versus Dobutamine)

Pubblicazione: Lancet, 2002; 360:196-202

Pazienti: 203 pazienti con scompenso cardiaco grave instabile

Trattamento: Randomizzato: levosimendan verso dobutamina

Risultati: Miglioramento del quadro emodinamico con levosimendan rispetto a dobutamina; inoltre riduzione della mortalità (RR 0,57, CI 0,34-0,95, p=0,029).

LIFE (Losartan Intervention for end point reduction in Hypertension)

Publicazione: Lancet, 2002; 359: 995-1003

Pazienti: 9.194 ipertesi con ipertrofia ventricolare sinistra all'ECG

Trattamento: Randomizzato: losartan+placebo verso atenolo+placebo con aggiunta di idroclorotiazide

Risultati: Losartan era associato a minore frequenza di evento cardiovascolare combinato (morte, infarto o stroke) (RR 0,87, CI 0,77-0,98, p=0,021).

MADIT I (The Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial)

Publicazione: N Engl J Med, 1996; 335:1933-1940

Pazienti: 196 pazienti, pregresso infarto del miocardio, frazione di eiezione $\leq 35\%$, documentata tachicardia ventricolare non sostenuta, inducibilità di aritmie ventricolari allo studio elettrofisiologico

Trattamento: Defibrillatore impiantabile verso trattamento farmacologico

Risultati: Riduzione della mortalità nei pazienti con defibrillatore impiantabile.

MADIT II (The Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II)

Publicazione: N Engl J Med, 2002; 346:877-83

Pazienti: 1.232 pazienti, pregresso infarto del miocardio, frazione di eiezione $\leq 30\%$

Trattamento: Defibrillatore impiantabile verso trattamento farmacologico

Risultati: Miglioramento della mortalità totale (RR 0,69, CI 0,51-0,93, p=0,016).

MDC (Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy)

Pubblicazione: Lancet, 1993; 342:1441-1446
Pazienti: 383 pazienti, frazione di eiezione <40%
Trattamento: Randomizzato: metoprololo verso placebo
Risultati: Riduzione dell'end-point combinato di mortalità totale + necessità di trapianto cardiaco; miglioramento della frazione di eiezione, della qualità di vita e della tolleranza allo sforzo. Inoltre riduzione della frequenza cardiaca, della wedge; aumento di gettata sistolica e pressione arteriosa.

MERIT-HF (Metoprolol CR/XL randomized intervention trial in congestive heart failure)

Pubblicazione: Lancet, 1999; 353:2001-2007
JAMA, 2000; 283:1295-1302
Pazienti: 3.991 pazienti, frazione di eiezione \leq 40%, NYHA II-IV
Trattamento: Randomizzato: metoprololo verso placebo
Risultati: Lo studio è stato chiuso anticipatamente per efficacia del metoprololo nella riduzione della mortalità totale (RR 0,66, CI 0,53-0,81) e cardiovascolare (RR 0,62, CI 0,50-0,78) ed improvvisa (RR 0,59, CI 0,45-0,78).

MICRO-HOPE (Microalbuminuria, cardiovascular and renal outcomes in the heart outcomes prevention evaluation)

Pubblicazione: Lancet, 2000; 355:253-259
Pazienti: 3.577 diabetici, 1129 con microalbuminuria
Trattamento: Randomizzato: ramipril verso placebo
Risultati: Il ramipril ha ridotto il rischio di nefropatia, dialisi o terapia laser retinica (end point combinato) del 16% ($p=0,036$).

MIRACLE (Multicenter Insync Randomized Clinical Evaluation)

Publicazione: Circulation, 2003; Apr 107(15):1985-90

Pazienti: 453 pazienti, NYHA III-IV, frazione di eiezione \leq 40%, QRS $>$ 135 msec

Trattamento: Randomizzato: resincronizzazione cardiaca attivata verso non attivata

Risultati: La resincronizzazione cardiaca ha determinato un reverse remodeling ventricolare sinistro (riduzione delle dimensioni ventricolari e della massa, miglioramento della frazione di eiezione e riduzione del grado di insufficienza mitralica) e un miglioramento della capacità funzionale, classe NYHA, riduzione delle instabilizzazioni di compenso e dell'end-point combinato morbilità e mortalità.

MIRACLE ICD (Multicenter Insync ICD Randomized Clinical Evaluation)

Publicazione: JAMA, 2003; 289:2685-2694

Pazienti: 560 pazienti, NYHA III-IV, frazione di eiezione \leq 40%, QRS $>$ 135 msec

Trattamento: Randomizzato: ICD e resincronizzazione cardiaca attivata verso non attivata

Risultati: Nel gruppo di pazienti in classe NYHA III-IV la resincronizzazione+ICD ha determinato miglioramento della qualità di vita, classe NYHA e della capacità funzionale e capacità di esercizio; non differenze in mortalità e ospedalizzazioni.

MUSST (Multicenter unsustained Tachycardia trial Investigation)

Publicazione: N Engl J Med, 1999; 341:1882-1890

Pazienti: 704 pazienti, coronaropatia, frazione di eiezione \leq 40%, tachicardia ventricolare non sostenuta asintomatica e tachicardia ventricolare sostenuta inducibile al test elettrofisiologico

Trattamento: Randomizzato: terapia antiaritmica guidata dal test elettrofisiologico verso non-terapia antiaritmica

Risultati: La terapia guidata dal test elettrofisiologico, con eventuale impianto di ICD, riduce la mortalità improvvisa o morte aritmica in pazienti ad alto rischio.

MUSTIC (Multisite stimulation in Cardiomyopathy)

Pubblicazione: N Engl J Med, 2002; 344:873-880

Pazienti: 47 pazienti in ritmo sinusale e classe NYHA III e 42 pazienti con bradiaritmia assoluta da FA persistente

Trattamento: Randomizzato crossover sulla resincronizzazione biventricolare

Risultati: La resincronizzazione determina miglioramento della distanza percorsa al test dei 6 minuti, della classe NYHA e qualità di vita; effetto maggiore nei pazienti con fibrillazione atriale

NETWORK (Clinical outcome with Enalapril in symptomatic chronic heart failure)

Pubblicazione: Eur Heart J, 1998; 19:481-489

Br J Clin Res, 1995; 6:179-189

Pazienti: 1.532 pazienti, classe NYHA II-IV

Trattamento: Randomizzato: enalapril 2,5 mg per 2, verso 5 mg per 2 e verso 10 mg per 2

Risultati: Non differenze tra i diversi dosaggi in mortalità, peggioramento dello scompenso cardiaco, ospedalizzazioni e modificazioni della classe funzionale.

OPTIMAAL (Optimal trial in myocardial infarction with the Angiotensin II Antagonist Losartan)

Pubblicazione: Lancet, 2002; 19;360:752-760.

Pazienti: 5.477 pazienti, con IMA complicato da scompenso e/o frazione d'eiezione <35%

Trattamento: Randomizzato: losartan verso captopril

Risultati: Non significativa differenza in mortalità fra i due farmaci.

OPTIME (Outcomes of a Prospective trial of intravenous Milrinone for Exacerbations of chronic heart failure)

Pubblicazione: J Am Coll Cardiol, 2003; 41:997-1003
Pazienti: 949 pazienti, con instabilizzazione di compenso
Trattamento: Randomizzato: milrinone in infusione verso placebo
Risultati: Non riduzione della durata della degenza; maggior numero di effetti collaterali nel gruppo trattato.

PATH-CHF II (Pacing therapies in congestive heart failure II)

Pubblicazione: Am J Cardiol, 2000; 86:138k-143k
Eur Heart J, 2002; 4(5):661-666
Pazienti: 89 pazienti, classe NYHA II-IV, frazione di eiezione <30%, durata del QRS >120 msec, riduzione del VO2 picco
Trattamento: Randomizzato: 3 mesi con resincronizzazione attiva e 3 mesi inattiva
Risultati: Durante la fase attiva della resincronizzazione, miglioramento della capacità funzionale al test del cammino, del VO2 picco e del VO2 alla soglia anaerobica.

PICO (Pimobendan in congestive heart failure)

Pubblicazione: HEART, 1996; 76:223-231
Pazienti: 317 pazienti, NYHA II-III
Trattamento: Randomizzato: pimobendan verso placebo
Risultati: Il pimobendan aumenta la capacità all'esercizio ma presenta un rischio di 1,8 (0,9-3,5) per aumento della mortalità.

PRAISE I (Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation)

Pubblicazione: N Engl J Med, 1996, 335:1107-1114

Pazienti: 1.153 pazienti, NYHA III-IV, frazione di eiezione \leq 30%

Trattamento: Randomizzato: amlodipina verso placebo

Risultati: Non differenze significative in mortalità e morbilità con il trattamento. Nel sottogruppo di pazienti ad eziologia non ischemica, riduzione dell'end-point combinato mortalità e morbilità del 31% ($p=0,04$), della mortalità totale del 46%. Non effetti collaterali dal trattamento.

PRAISE II (Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation II)

Pubblicazione: non pubblicato

Pazienti: 1.652 pazienti, cardiopatia non ischemica, NYHA III-IV, frazione di eiezione \leq 0.30%

Trattamento: Randomizzato: amlodipina verso placebo

Risultati: Dai dati preliminari, non differenza di mortalità con il trattamento con amlodipina.

PRIME-II (The second Prospective Randomized study of Ibopamine on Mortality and Efficacy)

Pubblicazione: Lancet, 1997; 349:971-977

Pazienti: 1.906 pazienti, NYHA III-IV

Trattamento: Randomizzato: ibopamina verso placebo

Risultati: Lo studio è stato chiuso anticipatamente per aumento di mortalità nel gruppo trattato.

PROFILE (Prospective randomized Flosequinan longevity evaluation trial)

Publicazione: Circulation, 1993; 88:I-301

Pazienti: Pazienti in NYHA III-IV

Trattamento: Randomizzato: flosequinan verso placebo

Risultati: Lo studio è stato interrotto prematuramente a causa dell'incremento del 41% del rischio di morte nei pazienti trattati con flosequinan.

PROMISE (Prospective randomized Milrione survival evaluation trial)

Publicazione: N Engl J Med, 1991; 325:1468-1475

Pazienti: 1.088 pazienti, frazione di eiezione $\leq 35\%$, NYHA III-IV

Trattamento: Randomizzato: milrinone verso placebo

Risultati: Il trattamento con milrinone era associato ad un aumento del rischio di mortalità totale del 28%.

PROVED (Prospective randomized study of ventricular function and efficacy of Digoxin)

RADIACE (Randomized assessmant of Digoxin and inhibitors od Angiotensin-converting enzyme)

Publicazione: J Am Coll Cardiol, 1998 Sep; 32(3):686-92
N Engl J Med, 1993; 329:1-7

Pazienti: 266 pazienti, frazione di eiezione $\leq 35\%$, NYHA II-III

Trattamento: Randomizzato: continuare trattamento con digossina verso switch a placebo

Risultati: La sospensione del trattamento con digossina si associava a peggioramento della qualità di vita e della capacità funzionale e ad aumento delle ospedalizzazioni.

RALES (Randomized Aldactone evaluation study)

Publicazione: N Engl J Med, 1999; 341:709-717

Pazienti: 1.663 pazienti NYHA III-IV

Trattamento: Randomizzato: spironolattone verso placebo

Risultati: Terminato in anticipo per efficacia nella riduzione della mortalità totale (RR 0,70, CI 0,60-0,82, $p < 0,001$) e delle ospedalizzazioni (RR 0,65, CI 0,54-0,77, $p < 0,001$).

REMATCH (Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart failure)

Publicazione: N Engl J Med, 2001; 345(20):1435-43

Pazienti: 129 pazienti con scompenso cardiaco terminale valutati per trapianto cardiaco

Trattamento: Randomizzato: assistenza ventricolare verso terapia ottimizzata

Risultati: Riduzione della mortalità totale del 48% nel gruppo che ha ricevuto l'assistenza ventricolare, ma rischio di eventi avversi seri del 2,35 (CI 1,86 - 2,95) volte rispetto al gruppo in terapia.

RENAAL (Reduction of Endpoints in Niddm with the Angiotensin II Antagonist Losartan)

Publicazione: N Engl J Med, 2001; 345:861-869

Pazienti: 1.513 diabetici e nefropatici

Trattamento: Randomizzato: losartan verso placebo (oltre alla terapia ipotensiva)

Risultati: Losartan ha ridotto l'incidenza del raddoppio del valore di creatinina del 25% ($p = 0,006$); dell'incidenza di nefropatia terminale del 28% ($p = 0,002$), ma non di morte.

RENAISSANCE (Randomized Etanercept North American Strategie STO study Antagonism of Cytokines)

Pubblicazione: Eur J Heart Fail, 2001:381-387

Pazienti: >1.500 pazienti, classe NYHA II-IV, frazione di eiezione <30%

Trattamento: Randomizzato: etanercept (analogo del recettore del TNF) verso placebo

Risultati: Lo studio è stato chiuso in anticipo per mancanza di efficacia del trattamento.

RESOLVD (Randomized evaluation of strategiesfor left ventricular dysfunctionpilot trial)

Pubblicazione: Circulation, 1997; 96:1-452.

Circulation, 2000; 101:378-384

Pazienti: 768 pazienti, classe NYHA II-IV

Trattamento: Randomizzato: candesartan verso candesartan + enalapril verso enalapril

Risultati: Il candesartan e l'enalapril da soli hanno avuto simile effetto sulla capacità funzionale e sulla funzione ventricolare sinistra; l'associazione dei due ha portato invece un miglioramento della frazione di eiezione e una riduzione del volume ventricolare sinistro.

RESOLVD (Randomized evaluation of strategiesfor left ventricular dysfunction pilot trial) Beta-blocker

Pubblicazione: Circulation, 1997; 96:I-452

Circulation, 2000; 101:378-384

Pazienti: 426 pazienti, classe NYHA II-IV

Trattamento: Randomizzato: metoprololo verso placebo

Risultati: Miglioramento della funzione ventricolare sinistra nel gruppo trattato con metoprololo; inoltre trend verso riduzione della mortalità. Non differenze nella capacità funzionale

RITZ (Randomized intravenous Tezosentan study)

Pubblicazione: J Am Coll Cardiol, 2003; 41:1452-1457

Pazienti: 193 pazienti, con scompenso acuto associato a sindrome coronarica acuta

Trattamento: Randomizzato: tezosentan verso placebo

Risultati: No differenze nell'end-point combinato: morte, peggioramento dello scompenso, ischemia ricorrente e recidiva infartuale.

RUSSLAN (Randomized study on safety and effectiveness of Levosimendan in patients with left ventricular failure due to acute myocardial infarct)

Pubblicazione: Eur Heart J. 2002; 23:1422-32

Pazienti: 504 pazienti con infarto miocardico acuto complicato da insufficienza ventricolare

Trattamento: Randomizzato: levosimendan verso placebo

Risultati: Studio di sicurezza ed efficacia. Mortalità a 72 ore inferiore con levosimendan; risultato mantenuto a 180 giorni.

SAVE (Survival and ventricular enlargement)

Pubblicazione: Am J Cardiol, 1991; 68:70D-79D
N Engl J Med, 1992; 327:669-677
Circulation, 1997; 96:3294-3299

Pazienti: 2.231 pazienti, 3-16 giorni dopo infarto del miocardio, frazione di eiezione $\leq 40\%$, senza segni di scompenso cardiaco né angina

Trattamento: Captopril verso placebo

Risultati: Nel gruppo trattato riduzione della mortalità totale del 19%, della mortalità cardiovascolare del 20% e della mortalità per scompenso cardiaco del 36%; riduzione della insorgenza dello scompenso cardiaco del 37%.

SCD-HeFT (Sudden cardiac death in heart failure trial)

Pubblicazione:	N Engl J Med, 2005; 352:225-37
Pazienti:	2.521 pazienti con SC (52% ischemici, 48% non ischemici) , NYHA II-III, FE<35%, FU medio 45,5 mesi
Trattamento:	3 Gruppi randomizzati a: 1) Terapia farmacologica standard + placebo; 2) Terapia farmacologica standard + amiodarone; 3) Terapia farmacologica standard+ ICD monocamerale
Risultati:	Il trattamento con amiodarone era associato ad un rischio di morte simile al placebo (HR 1,06, CI 97,5% 0,86-1,30; p=0,53); l'impianto di ICD era associato ad una riduzione del rischio di morte del 23% (HR 0,77, CI 97,5% 0,62-0,96; p=0,007). Il risultato non variava in base all'eziologia ischemica o non, mentre variava in accordo alla classe NYHA, poiché i pazienti in classe III apparentemente non traevano beneficio dall'ICD.

SOLVD-Prevention (Studies of left ventricular dysfunction)

Pubblicazione:	Am J Cardiol, 1990; 66:315-322 N Engl J Med, 1992; 327:685-691
Pazienti:	4.228 pazienti asintomatici per scompenso cardiaco, frazione di eiezione $\leq 35\%$
Trattamento:	Randomizzato: enalapril verso placebo
Risultati:	Riduzione dello sviluppo di scompenso cardiaco del 37%; riduzione delle ospedalizzazioni per scompenso.

SOLVD-Treatment (Studies of left ventricular dysfunction)

Pubblicazione:	Am J Cardiol, 1990; 66:315-322 N Engl J Med, 1991; 325:293-302
Pazienti:	2.569 pazienti, frazione di eiezione $\leq 35\%$
Trattamento:	Randomizzato: enalapril verso placebo
Risultati:	Riduzione della mortalità cardiovascolare del 18% (e della mortalità per scompenso cardiaco del 22%); riduzione delle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco. Riduzione combinata del 26%.

SWORD (Survival with oral D-Sotalol)

Pubblicazione: Am J Cardiol, 1995; 75:1023-1027
Lancet, 1996; 348:7-12

Pazienti: 3.121 pazienti, recente infarto del miocardio, frazione di eiezione FE \leq 40%

Trattamento: Randomizzato: d-sotalololo verso placebo

Risultati: Lo studio è stato terminato in anticipo per eccesso di mortalità nel gruppo trattato con d-sotalolo, soprattutto per un aumento degli eventi aritmici.

SYST-EUR (Systolic hypertension - europe)

Pubblicazione: Lancet, 1997; 350:757-764

Pazienti: 4.695 ipertesi, \geq 60 anni

Trattamento: Randomizzato: nitrendipina con possibile aggiunta di enalapril, idroclorotiazide o entrambi verso placebo

Risultati: Il trattamento ha ridotto l'incidenza di stroke del 42% ($p=0,003$), e di tutti gli altri end point cardiaci fatali e non (inclusa la morte improvvisa) del 26% ($p=0,03$). Il trial è stato prematuramente interrotto per il significativo beneficio del trattamento sull'incidenza di stroke.

TRACE (Trandolapril cardiac elevation)

Pubblicazione: N Engl J Med, 1995; 333:1670-1676

Pazienti: 1.749 pazienti, recente infarto del miocardio, frazione di eiezione \leq 35%

Trattamento: Randomizzato: trandolapril verso placebo

Risultati: Riduzione della mortalità totale, della mortalità per causa cardiovascolare e della morte improvvisa. Riduzione della progressione dello scompenso cardiaco. Non differenze nell'incidenza di infarto del miocardio.

US Carvedilol

Pubblicazione: N Engl J M, 1996

Pazienti: 1.197 pazienti NYHA II-IV, FE \leq 35 %

Trattamento: Randomizzato: carvedilolo verso placebo

Risultati: Riduzione del 48% della progressione dello scompenso cardiaco (RR 0,52, CI 0,32 - 0,85, $p=0,008$). Riduzione delle ospedalizzazioni totali del 29%, cardiovascolari del 28% e per scompenso del 38%. Riduzione della mortalità totale. Non differenze in Minnesota Living With Heart Failure scale, in capacità funzionale al test del cammino dei sei minuti o al test ergometrico.

VAL-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial)

- Pubblicazione:** N Engl J Med, 1995; 333:1670-1676
- Pazienti:** 5.010 pazienti, classe NYHA II-IV, frazione di eiezione <40%
- Trattamento:** Randomizzato: valsartan aggiunto alla terapia standard verso placebo
- Risultati:** Non benefici in termini di mortalità dall'associazione tra sartano e ACE-inibitore, dubbio beneficio in morbilità. Possibile interazione negativa tra sartani e beta-bloccanti.

VALIANT (Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial)

- Pubblicazione:** N Engl J Med, 2003; 349:1893-1906
- Pazienti:** 14.808 pazienti, dopo 5-10 gg da IMA complicato da scompenso e/o frazione di eiezione <35%
- Trattamento:** Randomizzato: valsartan verso captopril verso valsartan+captopril
- Risultati:** Valsartan e captopril sono parimenti efficaci; la loro associazione non migliora la prognosi.

VEST (VESnarinone Trial)

- Pubblicazione:** N Engl J Med, 1998; 339:1810-1816
- Pazienti:** 3.833 pazienti, classe NYHA III-IV, frazione di eiezione <30%
- Trattamento:** Randomizzato: vesnarinone verso placebo
- Risultati:** Aumento di mortalità dell'11% con il vesnarinone (specie improvvisa).

V-HeFT I (Vasodilator - heart failure trial I)

- Pubblicazione:** N Engl J Med, 1986; 314:1547-1552
- Pazienti:** 642 uomini con scompenso cardiaco, frazione di eiezione <45%
- Trattamento:** Randomizzato: prazosin verso idralazina e isosorbide dinitrato verso placebo
- Risultati:** Riduzione della mortalità cardiovascolare nel gruppo trattato con idralazina e nitrato (38% a 1 anno); miglioramento della frazione di eiezione ventricolare sinistra nel gruppo trattato con idralazina e isosorbide dinitrato.

V-HeFT II (Vasodilator - heart failure trial II)

- Pubblicazione:** N Engl J Med, 1991; 325:303-310
- Pazienti:** 804 uomini con scompenso cardiaco, frazione di eiezione <45%
- Trattamento:** Randomizzato: enalapril verso idralazina e isosorbide dinitrato
- Risultati:** Riduzione della mortalità cardiovascolare nel gruppo trattato con enalapril; miglioramento della capacità funzionale e della frazione di eiezione ventricolare sinistra nel gruppo trattato con idralazina e isosorbide dinitrato.

V-HeFT III (Vasodilator - heart failure trial III)

- Pubblicazione:** Am J Cardiol, 1996; 77:1078-1082
Circulation, 1997; 96:856-863
- Pazienti:** 450 pazienti, classe NYHA II-III
- Trattamento:** Randomizzato: felodipina verso placebo; digossina verso placebo
- Risultati:** Non riduzione della mortalità; la felodipina sembra essere ben tollerata. La parte con digossina è stata chiusa in anticipo per i risultati degli studi RADIANCE e PROVED.

VMAC (Vasodilation in the management of acute CHF)

- Pubblicazione:** JAMA 2002;287:1531-1540
- Pazienti:** 489 pazienti, classe NYHA III-IV ospedalizzati
- Trattamento:** Randomizzato: nesiritide verso placebo verso nitroglicerina ev
- Risultati:** Migliore effetto emodinamico sulle pressioni polmonari e di incuneamento. Non differenze sui sintomi (a parte meno cefalea con nesiritide).

Xamoterol in Severe Heart Failure Study

- Pubblicazione:** Lancet, 1990; 336:1-6.
- Pazienti:** 516 pazienti, classe NYHA III-IV
- Trattamento:** Randomizzato: xamoterolo verso placebo
- Risultati:** Rischio di morte aumentato di 2,5 volte (1,04-6,18) con lo xamoterolo.

Stampa: Tipografia F. Marchesini - Roma