- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.137.181.106 Sat, 12 Oct 2024, 05:32:30

Linee guida ESC per la diagnosi e il trattamento dello scompenso cardiaco acuto e cronico 2008

Task Force per la Diagnosi e il Trattamento dello Scompenso Cardiaco Acuto e Cronico 2008 della Società Europea di Cardiologia. Linee guida elaborate in collaborazione con la Heart Failure Association dell'ESC (HFA) e approvate dalla European Society of Intensive Care Medicine (ESICM)

Autori/Membri della Task Force
Kenneth Dickstein (Chairperson) (Norvegia), Alain Cohen-Solal (Francia), Gerasimos Filippatos (Grecia), John J.V. McMurray (UK), Piotr Ponikowski (Polonia), Philip Alexander Poole-Wilson (UK), Anna Strömberg (Svezia), Dirk J. van Veldhuisen (Olanda), Dan Atar (Norvegia), Arno W. Hoes (Olanda), Andre Keren (Israele), Alexandre Mebazaa (Francia), Markku Nieminen (Finlandia), Silvia Giuliana Priori (Italia), Karl Swedberg (Svezia)

Commissione per le Linee Guida Pratiche (CPG) della Società Europea di Cardiologia
Alec Vahanian (Chairperson) (Francia), John Camm (UK), Raffaele De Caterina (Italia), Veronica Dean (Francia), Kenneth Dickstein (Norvegia), Gerasimos Filippatos (Grecia), Christian Funck-Brentano (Francia), Irene Hellemans (Olanda), Steen Dalby Kristensen (Danimarca), Keith McGregor (Francia), Udo Sechtem (Germania), Sigmund Silber (Germania), Michal Tendera (Polonia), Petr Widimsky (Repubblica Ceca), Jose Luis Zamorano (Spagna)

Revisori del Documento
Michal Tendera (Coordinatore CPG) (Polonia), Angelo Auricchio (Svizzera), Jeroen Bax (Olanda), Michael Böhm (Germania), Ugo Corrà (Italia), Paolo della Bella (Italia), Perry M. Elliott (UK), Ferenc Follath (Svizzera), Mihai Gheorghiade (USA), Yonathan Hasin (Israele), Anders Hernborg (Svezia), Tiny Jaarsma (Olanda), Michel Komajda (Francia), Ran Kornowski (Israele), Massimo Piepoli (Italia), Bernard Prendergast (UK), Luigi Tavazzi (Italia), Jean-Luc Vachiery (Belgio), Freek W.A. Verheugt (Olanda), Jose Luis Zamorano (Spagna), Faiez Zannad (Francia)

(G Ital Cardiol 2009; 10 (3): 141-198)

© 2008 ESC

Tradotto da ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. Eur Heart J 2008; 29: 2388-2442.

Prefazione 141
Introduzione 142
Definizione e diagnosi 143
Metodologia diagnostica 147
Trattamento non farmacologico 154
Terapia farmacologica 157
Dispositivi meccanici e chirurgia 167
Aritmie nello scompenso cardiaco 171
Comorbilità e particolari categorie di pazienti 173
Scompenso cardiaco acuto 176
Implementazione e prestazione della cura 186
Lacuna delle evidenze 189
Lista degli acronimi 190
Bibliografia 190

Prefazione

Le linee guida ed i documenti di consenso degli esperti hanno l'obiettivo di riassumere e valutare le evidenze disponibili in merito ad una specifica materia al fine di coadiuvare il medico e gli operatori sanitari nella scelta della migliore strategia per ciascun paziente, affetto da una determinata patologia, tenendo in considerazione non solo l'impatto sul decorso ma anche il rapporto rischio-beneficio connesso ad una particolare procedura diagnostica o terapeutica. Le linee guida non sono da intendersi sostitutive dei manuali. Le implicazioni legali delle linee guida cliniche sono state discusse in precedenza.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.137.181.106 Sat, 12 Oct 2024, 05:32:30

Negli ultimi anni la Società Europea di Cardiologia (ESC) e diverse organizzazioni e società scientifiche hanno emanato numerose linee guida e documenti di consenso. In considerazione del loro impatto sulla pratica clinica, sono stati definiti alcuni criteri di qualità per la realizzazione delle linee guida affinché queste risultassero chiare a quanti ne usufruiscono. Le raccomandazioni per la stesura e l'emissione delle linee guida ESC e dei documenti di consenso sono disponibili sul sito web dell'ESC nella sezione dedicata alla linee guida (www.escardio.org).

Brevemente, gli esperti prescelti compiono un'approfondita rassegna della letteratura per una disamina critica dell'uso delle procedure terapeutiche e diagnostiche e per una valutazione del rapporto rischio-beneficio associato alle terapie raccomandate per il trattamento e/o la prevenzione di una determinata condizione clinica. Laddove i dati siano disponibili, sono incluse anche le stime degli outcome attesi in popolazioni di ampie dimensioni. I livelli di evidenza e la forza della raccomandazione a favore o contro un particolare trattamento sono soppesati e classificati sulla base di scale predefinite, come riportato nelle Tabelle 1 e 2.

Gli esperti incaricati della stesura delle linee guida devono fornire dichiarazioni su ogni loro rapporto che possa rappresentare un reale o potenziale conflitto di interesse. Queste dichiarazioni sono conservate alla European Heart House, quartiere generale dell'ESC. Qualsiasi variazione di conflitto di interesse che si verifichi durante il periodo di stesura del documento deve essere notificata all'ESC. Il report della Task Force è stato interamente finanziato dall'ESC, senza alcuna compartecipazione dell'industria farmaceutica.

La Commissione ESC per le Linee Guida Pratiche supervisiona e coordina la preparazione di nuove linee guida e di documenti di consenso prodotti dalle Task Force, dai gruppi di esperti e di consenso. La Commissione è altresì responsabile dell'approvazione di queste linee guida e di questi documenti. Una volta definito ed approvato da tutti gli esperti della Task Force, il documento viene sottoposto per revisione a specialisti esterni. Il documento viene quindi revisionato e infine approvato dalla Commissione per le Linee Guida Pratiche, e viene successivamente pubblicato.

Dopo la pubblicazione, è di estrema importanza diffonderne il contenuto e, in tal senso, risulta utile la realizzazione di versioni pocket e scaricabili. Alcune indagini hanno dimostrato che l'utente finale è spesso ignaro dell'esistenza delle linee guida o più semplicemente non le mette in pratica. Si rendono, pertanto, necessari dei programmi di attuazione, che costituiscono una componente importante della diffusione delle raccomandazioni. Alcuni convegni organizzati dall'ESC sono rivolti alle Società membri e agli opinion leader europei. Similmente, tali convegni possono essere organizzati anche a livello nazionale, una volta che le linee guida siano state approvate dalle Società membri dell'ESC e tradotte in lingua madre. I programmi di attuazione sono necessari in quanto è stato dimostrato un miglioramento dell'outcome ogniqualvolta le raccomandazioni delle linee guida sono state applicate nella pratica clinica.

Pertanto, il compito di redigere linee guida o documenti di consenso prevede sia l'integrazione delle evidenze più recenti sia l'istituzione di mezzi formativi e di programmi di attuazione delle raccomandazioni. La chiusura del cerchio composto dalla ricerca clinica, la stesura delle linee guida e la loro attuazione nella pratica clinica può ottenersi solo se siano organizzati studi e registri volti a verificare che la reale pratica clinica sia in linea con quanto raccomandato dalle linee guida. Tali studi e registri consentono altresì di valutare l'impatto di un'attuazione rigorosa delle linee guida sull'outcome dei pazienti. Le linee guida e le raccomandazioni hanno lo scopo di coadiuvare il medico e gli operatori sanitari nel loro quotidiano processo decisionale, ma il giudizio finale in merito al trattamento più appropriato per il paziente spetta comunque al medico curante.

Tabella 1. Classi delle raccomandazioni.

Classe I	Evidenza e/o consenso generale che un determinato trattamento o intervento sia vantaggioso, utile ed efficace
Classe II	Evidenza contrastante e/o divergenza di opinione circa l'utilità/efficacia di un determinato trattamento o intervento
Classe IIa	Il peso dell'evidenza/opinione è a favore dell'utilità/efficacia
Classe IIb	L'utilità/efficacia risulta meno chiaramente stabilita sulla base dell'evidenza/opinione
Classe III	Evidenza o consenso generale che un determinato trattamento o intervento non sia utile/efficace e che in taluni casi possa essere dannoso

Tabella 2. Livelli di evidenza.

Livello di evidenza A	Dati derivati da numerosi trial clinici randomizzati o metanalisi
Livello di evidenza B	Dati derivati da un singolo trial clinico randomizzato o da ampi studi non randomizzati
Livello di evidenza C	Consenso degli esperti e/o studi di piccole dimensioni, studi retrospettivi e registri

Introduzione

Scopo di questo documento è fornire linee guida pratiche sulla diagnosi, valutazione e trattamento dello scompenso cardiaco (SC) acuto e cronico. Queste linee guida costituiscono un'integrazione ed una revisione di quelle precedentemente pubblicate nel 1995[1], 1997[2], 2001[3] e 2005[4,5]. Sono emerse nuove informazioni sul trattamento dello SC che hanno richiesto una revisione di alcune precedenti raccomandazioni. Queste raccomandazioni riguardano la pratica clinica, le indagini epidemiologiche, gli studi osservazionali ed i trial clinici. Nella realizzazione di questa revisione, particolare attenzione è stata posta a semplificare e rendere chiare le raccomandazioni, nonché ad esaminare i problemi connessi alla loro applicazione, con l'intento di unificare e modificare i precedenti documenti sullo SC. La funzione delle linee guida è quella di coadiuvare l'attività del medico e degli altri professionisti del settore sanitario nella gestione dei pazienti con SC e di consigliarne le modalità di trattamento, ivi incluse le raccomandazioni per il ricorso alla consulenza specialistica, sulla base delle evidenze documentate e pubblicate relative alla diagnosi, efficacia e sicurezza degli interventi terapeutici.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.137.181.106 Sat, 12 Oct 2024, 05:32:30

Laddove le evidenze non sono disponibili o non consentono di risolvere una questione clinica, viene presentata un'opinione di consenso.

In considerazione del fatto che le linee guida ESC coinvolgono 51 stati membri, ciascuno caratterizzato da un proprio sistema economico, le raccomandazioni di tipo costo-efficacia sono state per lo più omesse e saranno quindi le rispettive politiche sanitarie nazionali, unitamente al giudizio clinico, a determinare l'ordine di priorità nell'applicazione. Le raccomandazioni contenute in queste linee guida dovranno sempre essere vagliate alla luce delle politiche nazionali e delle vigenti regolamentazioni locali in materia di procedure diagnostiche, trattamento medico o utilizzo dei dispositivi.

Questo documento è stato stilato dalla Commissione Redattrice della Task Force, nominata dalla Commissione ESC per le Linee Guida Pratiche, nell'ambito della quale sono state raccolte le dichiarazioni di conflitto di interesse, disponibili presso la sede dell'ESC. La bozza è stata inviata alla Commissione ESC e ai revisori e, sulla base delle loro indicazioni, è stata aggiornata, revisionata ed infine approvata per la pubblicazione dall'intera Task Force. Per la classificazione delle raccomandazioni, è stato adottato un approccio basato sull'evidenza, unitamente ad una valutazione della forza dell'evidenza. Relativamente alla diagnosi dello SC, essendo l'evidenza incompleta, questa si basa sul consenso degli esperti.

Definizione e diagnosi

Definizione di scompenso cardiaco

Negli ultimi 50 anni sono state proposte diverse definizioni di SC[6], ognuna delle quali mette in risalto solo alcuni aspetti di questa complessa sindrome, come l'emodinamica, il consumo di ossigeno o la capacità di esercizio. Recentemente, la maggior parte di queste definizioni hanno sottolineato come sia imprescindibile la presenza sia dei sintomi di SC che dei segni obiettivi di ritenzione idrica[5,7-9].

I pazienti con SC presentano le seguenti caratteristiche: sintomi di SC, e cioè dispnea sia a riposo che sotto sforzo, e affaticabilità; segni di ritenzione idrica come congestione polmonare ed edemi declivi; ed evidenza oggettiva di anomalia cardiaca, funzionale o strutturale, a riposo (Tabella 3). Il riscontro clinico di una risposta alla terapia specifica non è sufficiente di per sé per porre la diagnosi, ma può rivelarsi utile quando la diagnosi permanga dubbia dopo aver eseguito le appropriate indagini diagnostiche. In genere, i sintomi e segni dovrebbero migliorare quando siano somministrate terapie che prevedano un rapido miglioramento della sintomatologia (ad esempio, diuretici o vasodilatatori). Le più diffuse e importanti manifestazioni cliniche di SC sono riportate nella Tabella 4.

Le anomalie cardiache asintomatiche, siano esse funzionali o strutturali, sono considerate precursori dello SC sintomatico e sono associate ad un'elevata mortalità[10,11]. Tali condizioni sono incluse in queste linee guida giacché, una volta posta la diagnosi, allo stato attuale è disponibile il trattamento.

Un vantaggio della definizione di SC adottata in questo documento risiede nella sua praticità, consentendo un approccio più rigoroso nella pratica clinica così come nella con-

Tabella 3. Definizione di scompenso cardiaco.

Lo scompenso cardiaco è una sindrome clinica ed i pazienti che ne sono affetti hanno le seguenti caratteristiche:

- *sintomi tipici di scompenso cardiaco*

(dispnea a riposo e sotto sforzo, affaticabilità, astenia, edemi declivi)

e

- *segni tipici di scompenso cardiaco*

(tachicardia, tachipnea, rantoli polmonari, versamento pleurico, elevata pressione giugulare, edema periferico, epatomegalia)

e

- *evidenza oggettiva di anomalia cardiaca, strutturale o funzionale, a riposo*

(cardiomegalia, terzo tono cardiaco, soffi cardiaci, alterazioni all'ecocardiogramma, elevati livelli di peptidi natriuretici)

Tabella 4. Le più comuni manifestazioni cliniche di scompenso cardiaco.

Caratteristica clinica predominante	Sintomi	Segni
Edema/congestione periferici	Dispnea Astenia, affaticabilità Anoressia	Edema periferico Elevata pressione venosa giugulare Edema polmonare Epatomegalia, ascite Sovraccarico di liquidi (congestione) Cachessia
Edema polmonare	Dispnea severa a riposo	Rantoli e crepitii polmonari, versamento Tachicardia, tachipnea
Shock cardiogeno (sindrome da bassa portata)	Stato confusionale Debolezza Estremità fredde	Ridotta perfusione periferica PA sistolica <90 mmHg Anuria od oliguria
Elevata PA (SC ipertensivo)	Dispnea	Generalmente elevata PA, ipertrofia VS e FE conservata
Scompenso cardiaco destro	Dispnea Affaticabilità	Evidenza di disfunzione VD Elevata pressione venosa giugulare, edema periferico, epatomegalia, congestione intestinale

FE = frazione di eiezione; PA = pressione arteriosa; SC = scompenso cardiaco; VD = ventricolo destro; VS = ventricolo sinistro.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.137.181.106 Sat, 12 Oct 2024, 05:32:30

duzione di studi osservazionali, indagini epidemiologiche o trial clinici. Non ci si deve limitare alla mera diagnosi di SC, ma occorre ricercarne sempre la causa.

Termini descrittivi di scompenso cardiaco

Scompenso cardiaco acuto e cronico

Per caratterizzare i pazienti con SC vengono impiegate molteplici parole o frasi aggiuntive, che possono sovrapporsi, ed i medici alle volte attribuiscono un significato leggermente diverso ai termini che usano. Nel contesto dello SC, l'aggettivo "acuto" è divenuto elemento di confusione in quanto alcuni medici lo utilizzano per definire la severità clinica (emergenza medica dell'edema polmonare potenzialmente fatale) mentre altri lo utilizzano per definire uno SC in aggravamento o di recente, se non addirittura di nuova, insorgenza[4], assumendo quindi una connotazione temporale. Gli aggettivi acuto, avanzato o cronico non sono intercambiabili quando riferiti allo SC. La Tabella 5 riporta un'utile classificazione dello SC basata sul tipo di presentazione clinica, cioè SC di nuova insorgenza, transitorio e cronico. Lo SC di nuova insorgenza non necessita di spiegazioni e si riferisce alla manifestazione clinica iniziale. Lo SC transitorio caratterizza lo SC accompagnato da sintomi per un periodo di tempo e per il quale può essere opportuno un trattamento a lungo termine: a questa categoria appartengono, ad esempio, i pazienti con miocardite in via di guarigione, i pazienti con infarto miocardico (IM) ricoverati in unità coronarica che necessitano della somministrazione di diuretici ma non del trattamento a lungo termine, oppure casi di SC transitorio secondario ad ischemia e risolto mediante rivascolarizzazione. Un aggravamento dello SC cronico rappresenta la forma più comune di SC che richiede l'ospedalizzazione, pari all'80% dei casi. Il trattamento deve basarsi sulla presentazione clinica per la quale viene indicata la specifica terapia (ad es. edema polmonare, emergenza ipertensiva, IM acuto).

Scompenso cardiaco sistolico vs diastolico

Spesso viene fatta una distinzione tra SC sistolico e diastolico[12,13] che è in qualche modo arbitraria[14-16]. I pazienti con SC diastolico mostrano sintomi e/o segni di SC associati ad una frazione di eiezione ventricolare sinistra (FEVS) conservata (>40-50%)[17]. Non vi è accordo generale sul valore di cut-off da adottare per la definizione di FE conservata. La FE si ottiene dividendo la gittata sistolica per il volume telediastolico di una determinata cavità ventricolare ed è quindi per lo più determinata dal volume telediastolico della cavità ventricolare (cuore dilatato). Una FE al di sotto o al di sopra del 40% sta ad indicare un volume telediastolico ventricolare sinistro aumentato o normale. I motivi di questa distinzione risiedono in larga misura nel fatto che in passato la maggior parte dei pazienti ospedalizzati per accertamenti o arruolati nei trial clinici presentavano un cuore dilatato con FE ridotta (<35-40%).

Tabella 5. Classificazione dello scompenso cardiaco.

Di nuova insorgenza	Presentazione iniziale Insorgenza acuta o lenta
Transitorio	Recidivante o episodico
Cronico	Persistente Stabile o in aggravamento

In gran parte dei pazienti con SC si riscontra disfunzione sia sistolica che diastolica a riposo o sotto sforzo, ma le due forme di SC diastolico e sistolico non devono essere considerate come due entità distinte[18]. Per descrivere lo SC diastolico sono state adoperate anche altre espressioni, come SC con FE conservata, SC con FE normale o SC con funzione sistolica conservata. In questo documento è stata scelta la dicitura di SC con FE conservata.

Altri termini descrittivi di scompenso cardiaco

Sono state impiegate altre espressioni per descrivere i pazienti con SC, che sono prive di alcuna connotazione eziologica. I termini di SC anterogrado o retrogrado sono arcaici, usati per definire il ruolo fisiopatologico che la perfusione tissutale ed un aumento della pressione atriale sinistra possono giocare in determinate circostanze, quali lo SC acuto e lo shock cardiogeno[19,20]. Il precarico e il postcarico sono termini che si riferiscono alla pressione atriale sinistra e/o destra (spesso come espressione di sovraccarico di volume) e al lavoro cardiaco (spesso come espressione di sovraccarico pressorio o aumentata impedenza). Tuttavia, la misurazione di questi parametri è spesso imprecisa. Per SC destro e sinistro si intendono quelle sindromi caratterizzate prevalentemente da congestione venosa sistemica o polmonare, che inducono segni di ritenzione idrica contraddistinti rispettivamente da edemi declivi o edema polmonare. La causa più frequente di scompenso ventricolare destro è costituita da un aumento della pressione polmonare secondario ad insufficienza ventricolare sinistra, a cui fa seguito una ridotta perfusione renale, ritenzione idrosalina e sovraccarico di liquidi nel circolo sistemico. Lo SC da alta e bassa portata sta ad indicare una serie di patologie specifiche, il cui quadro clinico richiama i segni ed i sintomi di SC. Le cause più comuni delle sindromi da alta portata che possono simulare uno SC sono l'anemia, la tireotossicosi, la setticemia, l'insufficienza epatica, gli shunt artero-venosi, il morbo di Paget e il beri-beri. Tutte queste affezioni morbose, la cui anomalia primaria non è rappresentata da una patologia cardiaca, sono reversibili con il trattamento. Una migliore definizione di queste condizioni è quella di SC secondario ad uno stato di alta portata circolatoria, la cui importanza è data dal fatto che sono curabili e che devono essere escluse al momento della diagnosi di SC.

I termini di SC lieve, moderato o severo stanno ad indicare la sintomatologia clinica, dove lieve definisce quei pazienti senza rilevanti limitazioni dovute a dispnea ed affaticabilità, severo definisce quei pazienti altamente sintomatici che richiedono frequente assistenza medica e moderato i restanti pazienti. Per definire la severità dello SC generalmente vengono utilizzate due classificazioni (Tabella 6): la prima, basata sulla sintomatologia e sulla capacità di esercizio [classificazione funzionale della New York Heart Association (NYHA)[21,22]], si è rilevata utile dal punto di vista clinico ed è solitamente impiegata nella maggior parte dei trial clinici randomizzati (RCT); la seconda prevede la suddivisione dello SC in diversi stadi sulla base delle alterazioni strutturali e della sintomatologia. Tutti i pazienti con SC conclamato sono classificati negli stadi C e D[7].

Epidemiologia

Le caratteristiche epidemiologiche dello SC sono ormai per lo più note[23-27]. I 51 stati membri dell'ESC costituiscono una popolazione di oltre 900 milioni di abitanti con almeno 15 milio-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.137.181.106 Sat, 12 Oct 2024, 05:32:30

Tabella 6. Classificazione dello scompenso cardiaco sulla base delle alterazioni strutturali (ACC/AHA) o della sintomatologia correlata alla capacità funzionale (NYHA).

Stadiazione ACC/AHA dello scompenso cardiaco		Classificazioni funzionale NYHA	
Stadio di scompenso cardiaco basato su alterazioni strutturali e danno miocardico		Severità definita sulla base della sintomatologia e dell'attività fisica	
Stadio A	Ad alto rischio di sviluppare scompenso cardiaco in assenza di anomalie cardiache, strutturali o funzionali, né segni o sintomi manifesi	Classe I	Nessuna limitazione dell'attività fisica: l'esercizio fisico abituale non provoca affaticabilità, palpitazioni né dispnea
Stadio B	Presenza di anomalie strutturali cardiache fortemente associate allo sviluppo di scompenso cardiaco, in assenza di segni o sintomi	Classe II	Lieve limitazione dell'attività fisica: benessere a riposo, ma l'esercizio fisico abituale provoca affaticabilità, palpitazioni o dispnea
Stadio C	Scompenso cardiaco sintomatico associato a sottostante patologia cardiaca strutturale	Classe III	Grave limitazione dell'attività fisica: benessere a riposo, ma il minimo esercizio fisico abituale provoca affaticabilità, palpitazioni o dispnea
Stadio D	Patologia cardiaca strutturale in stadio avanzato associata a intensa sintomatologia a riposo nonostante terapia medica massimale	Classe IV	Impossibilità di svolgere qualunque attività fisica senza dolore: sintomatologia presente anche a riposo e che peggiora con qualunque attività fisica

ni di pazienti affetti da SC, a cui si aggiunge una simile prevalenza di pazienti asintomatici con disfunzione ventricolare. Lo SC e la disfunzione ventricolare asintomatica sono, quindi, riscontrabili nel 4% circa di questa popolazione. La prevalenza dello SC è del 2-3% ed aumenta drammaticamente nella fascia di età intorno ai 75 anni, raggiungendo il 10-20% nei pazienti di 70-80 anni. Nei soggetti più giovani, lo SC è più frequente fra quelli di sesso maschile in quanto la cardiopatia ischemica, la causa scatenante più diffusa, si sviluppa nelle decadi di età meno avanzate. Fra gli anziani, invece, la prevalenza è simile in entrambi i sessi.

La prevalenza globale dello SC è in aumento come conseguenza dell'invecchiamento della popolazione, dell'aumentata sopravvivenza dopo un evento coronarico e dell'efficacia delle misure preventive per i pazienti ad alto rischio o che sono sopravvissuti ad un primo evento (prevenzione secondaria)[28,29]. In molti paesi, il tasso di mortalità per SC aggiustato per l'età si sta abbassando in parte grazie ai moderni presidi terapeutici[28,30-32]. Nell'ambito dei paesi sviluppati, l'età media dei pazienti con SC è di 75 anni e una FEVS conservata è di più facile riscontro negli anziani, nelle donne, negli ipertesi o nei diabetici. Lo SC costituisce il 5% di tutte le cause di ospedalizzazione per un episodio acuto, è riscontrabile nel 10% dei pazienti ospedalizzati e rappresenta circa il 2% della spesa sanitaria, sostanzialmente attribuibile ai costi dell'ospedalizzazione[33]. I motivi della reale mancanza di segnalazioni sono probabilmente da ricercare nella propensione dei medici a formulare una diagnosi eziologica (ad es. la stenosi aortica) o una diagnosi di comorbilità maggiori (ad es. il diabete).

Anche se alcuni pazienti sopravvivono per molti anni, la visione d'insieme è piuttosto sconfortante[23,29,34,35], con una mortalità totale del 50% a 4 anni. Tra i pazienti ricoverati per SC, la mortalità e la riospedalizzazione è pari al 40% ad 1 anno.

Numerosi studi hanno dimostrato come l'accuratezza diagnostica della sola valutazione clinica sia spesso inadeguata, in particolar modo nei pazienti di sesso femminile, negli anziani e nei soggetti obesi[36,37]. Una FE conservata (>45-50%) si riscontra nella metà dei pazienti con SC e studi più recenti hanno evidenziato una prognosi dello SC con FE conservata sostanzialmente simile a quella dello SC sistolico[38,39].

Eziologia dello scompenso cardiaco

Sono solo pochi i meccanismi che colpiscono la funzione cardiaca e le cause più comuni del suo deterioramento sono costituite da danno miocardico, ischemia acuta o cronica, ipertensione con conseguente aumento delle resistenze vascolari e sviluppo di tachiaritmie come la fibrillazione atriale (FA). La cardiopatia ischemica rappresenta in assoluto la causa più frequente della patologia del miocardio, essendo la causa scatenante nel 70% circa dei pazienti con SC[28,40] contro il 10% determinato dalle valvulopatie e un altro 10% dalle cardiomiopatie (Tabella 7).

Tabella 7. Cause più frequenti di scompenso cardiaco dovuto a disordini del muscolo cardiaco (malattia miocardica).

Malattia coronarica	Molteplici manifestazioni
Ipertensione	Spesso associata ad ipertrofia ventricolare sinistra e frazione di eiezione conservata
Cardiomiopatie[a]	Forme familiari/genetiche o non familiari/non genetiche (incluse quelle acquisite come la miocardite) Ipertrofica, dilatativa, restrittiva, aritmogena del ventricolo destro, non classificata
Farmaci	Betabloccanti, calcioantagonisti, antiaritmici, agenti citotossici
Tossine	Alcool, medicamenti, cocaina, minerali tossici (mercurio, cobalto, arsenico)
Endocrina	Diabete mellito, ipo/ipertiroidismo, sindrome di Cushing, insufficienza surrenalica, ipersecrezione dell'ormone della crescita, feocromocitoma
Nutrizionale	Carenza di tiamina, selenio, carnitina. Obesità, cachessia
Infiltrativa	Sarcoidosi, amiloidosi, emocromatosi, malattia del tessuto connettivo
Altro	Malattia di Chagas, infezione da HIV, cardiomiopatia peripartum, insufficienza renale terminale

[a]vedi testo per i dettagli.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.137.181.106 Sat, 12 Oct 2024, 05:32:30

Le cardiomiopatie sono un gruppo di malattie del cuore che si associano ad una modificazione strutturale e funzionale a carico del muscolo cardiaco [in assenza di coronaropatia (CAD), ipertensione, valvulopatia o malattia cardiaca congenita] tale da causare un'alterazione del miocardio[41].

Una classificazione delle cardiomiopatie è stata recentemente pubblicata dal Working Group sulle malattie del miocardio e del pericardio dell'ESC[41] e l'American Heart Association ha emanato un rapporto scientifico[42]. Entrambi questi documenti si avvalgono dei grandi progressi compiuti nella comprensione dei meccanismi genetici e biologici delle cardiomiopatie. Nella proposta europea, elaborata tenendo conto dell'applicabilità della nuova classificazione nella pratica clinica quotidiana, i disordini del muscolo cardiaco sono raggruppati come in precedenza sulla base dello specifico fenotipo morfologico e funzionale, ma viene introdotta un'ulteriore suddivisione in forme familiari/genetiche o non familiari/non genetiche, abbandonando la vecchia distinzione delle cardiomiopatie in primitive e secondarie ed escludendo le malattie dei canali ionici.

Diagnosi di scompenso cardiaco

Nel 1933, nel suo manuale delle malattie cardiache, Sir Thomas Lewis scrisse che "L'essenza profonda della medicina cardiovascolare sta nell'identificare i primi segni di scompenso cardiaco"[43].

Sintomi e segni di scompenso cardiaco

I sintomi e segni di SC sono gli elementi chiave per un'identificazione tempestiva, giacché sono questi a spingere il paziente a cercare assistenza medica. L'abilità nell'acquisire una completa anamnesi ed un accurato esame obiettivo è fondamentale per fare fronte alla situazione (Tabella 8). I sintomi tipici dello SC sono la dispnea, l'astenia e l'affaticabilità, ma la loro sollecitazione ed interpretazione, specie negli anziani, richiede esperienza ed abilità[44-46]. I segni di SC (Tabella 9) devono essere valutati mediante accurato esame clinico che comprenda l'osservazione, palpazione e auscultazione del paziente[47-51]. Come per i sintomi, anche i primi segni di SC sono difficili da interpretare, non solo nei pazienti anziani ma anche nei soggetti obesi. Il sospetto clinico di SC deve quindi essere confermato mediante ulteriori test oggettivi tesi in particolar modo a valutare la funzionalità cardiaca.

Tabella 9. Elementi fondamentali dell'esame clinico nei pazienti con scompenso cardiaco.

Aspetto	Livello di attenzione, stato nutrizionale, peso
Polso	Frequenza, ritmo e carattere
Pressione arteriosa	Sistolica, diastolica e pulsatoria
Sovraccarico di liquidi	Pressione venosa giugulare
	Edema periferico (caviglie e sacro), epatomegalia, ascite
Polmoni	Frequenza respiratoria
	Rantoli
	Versamento pleurico
Cuore	Dislocazione dell'apice
	Ritmo di galoppo, terzo tono cardiaco
	Soffi cardiaci suggestivi di disfunzione valvolare

Origine dei sintomi di scompenso cardiaco

L'origine dei sintomi di SC non è del tutto chiara[52-55]. Nel contesto di uno SC acuto con evidenza di sovraccarico di liquidi, un'aumentata pressione capillare polmonare è certamente responsabile della comparsa di edema polmonare e dispnea, sebbene alcuni studi effettuati sotto sforzo in pazienti con SC cronico non abbiano dimostrato una significativa correlazione tra pressione capillare e durata dell'esercizio fisico. La presenza di SC può avere delle ripercussioni patologiche su quasi tutte le funzioni organiche. L'astenia e l'affaticabilità, due disturbi spesso riferiti dai pazienti, sono tuttavia sintomi aspecifici in quanto molteplici possono essere le cause della loro insorgenza. Quale manifestazione più tardiva si può osservare una riduzione della massa e della forza delle fibre muscolari scheletriche[55,56], anche se numerosi segnali che originano dal muscolo scheletrico vengono interpretati dal cervello come episodi di dispnea o affaticabilità. Questo spiega perché nei pazienti con SC si possa assistere ad una lenta risposta al trattamento fino a quando non sia stata ripristinata la funzione muscolo-scheletrica. Il grado di insufficienza mitralica, nonché le aritmie transitorie, entrambi di frequente riscontro nello SC, possono condizionare la dispnea.

Sintomi e severità dello scompenso cardiaco

Esiste una scarsa correlazione tra sintomi e severità della disfunzione cardiaca. I sintomi possono tuttavia influenzare la prognosi soprattutto quando persistano dopo la terapia e consentono

Tabella 8. Elementi fondamentali della storia clinica nei pazienti con scompenso cardiaco.

Sintomi	Dispnea	(ortopnea, dispnea parossistica notturna)
	Affaticabilità	(astenia, esaurimento)
	Angina, palpitazioni, sincope	
Eventi cardiovascolari	Malattia coronarica	
	Infarto miocardico	Trombolisi
	Intervento percutaneo	PCI
	Altro intervento chirurgico	CABG
	Ictus o malattia vascolare periferica	
	Malattia o disfunzione valvolare	
Profilo di rischio	Storia familiare, fumo di sigaretta, iperlipidemia, ipertensione, diabete	
Risposta alla terapia attuale o precedente		

CABG = bypass aortocoronarico; PCI = angioplastica coronarica.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.137.181.106 Sat, 12 Oct 2024, 05:32:30

quindi di classificare la severità dello SC e di monitorare gli effetti del trattamento, ma non possono essere utilizzati per stabilire la titolazione ottimale degli antagonisti neurormonali, come gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitori), gli antagonisti recettoriali dell'angiotensina (ARB), i betabloccanti o gli antialdosteronici, in quanto gli effetti di questi farmaci sulla mortalità non sono direttamente correlati alla sintomatologia. Il dosaggio farmacologico deve essere adattato fino al raggiungimento della dose massima tollerata.

La classificazione funzionale NYHA è quella più largamente adottata per valutare la severità dello SC. Una classificazione più recente si basa sulla struttura cardiaca oltre che sulla sintomatologia. Nell'ambito dell'IM, vengono utilizzate anche altre classificazioni per definire la severità dello SC, in particolare la classificazione di Killip[57] e quella di Forrester[58] (Tabella 10).

Algoritmo per la diagnosi di scompenso cardiaco

Un algoritmo per la diagnosi di SC e di disfunzione ventricolare sinistra è illustrato nella Figura 1. La diagnosi di SC di per sé non è sufficiente, ma sono necessarie ulteriori indagini atte a definire l'origine della patologia in quanto, sebbene la terapia standard dello SC sia applicabile alla maggior parte dei pazienti, possono esservi alcune cause che richiedono uno specifico trattamento e che possono essere reversibili.

Metodologia diagnostica

Test diagnostici nello scompenso cardiaco

Per confermare od escludere la diagnosi di SC vengono utilizzati abitualmente diversi test diagnostici (Tabella 11), che sono generalmente dotati di elevata sensibilità nell'identificare i pazienti con SC e ridotta FE. I reperti diagnostici sono infatti meno inequivocabili nei pazienti con SC e FE conservata. L'ecocardiografia rappresenta la metodica d'elezione per documentare la presenza di disfunzione sistolica e diastolica.

Le indagini diagnostiche riportate qui di seguito sono tutte ritenute appropriate nei pazienti con SC, anche se nella maggior parte dei casi le raccomandazioni si basano sul consenso degli esperti a causa della mancanza di evidenze adeguatamente comprovate. Salvo diversamente specificato, viene attribuito un livello di evidenza C.

Elettrocardiogramma

Nei pazienti con sospetto di SC deve essere sempre eseguito un ECG.

Le alterazioni elettrocardiografiche sono di frequente riscontro nei pazienti con sospetto SC (Tabella 12) e, dunque, un ECG alterato ha scarso valore predittivo. Di converso, qualora l'ECG sia assolutamente nella norma, la condizione

Tabella 10. Due classificazioni della severità dello scompenso cardiaco nel contesto dell'infarto miocardico acuto.

Classificazione di Killip[57]		Classificazione di Forrester[58]
Elaborata con lo scopo di fornire una stima clinica della severità nel trattamento dell'infarto miocardico acuto		Elaborata con lo scopo di descrivere lo stato clinico ed emodinamico nell'infarto miocardico acuto
Stadio I	Assenza di scompenso cardiaco Nessun segno di aggravamento	1. Perfusione e PCWP normali (stima della pressione atriale sinistra)
Stadio II	Presenza di scompenso cardiaco I criteri diagnostici includono il riscontro di rantoli, ritmo di galoppo S3 ed ipertensione polmonare venosa Congestione polmonare con rantoli umidi nella metà inferiore dei campi polmonari	2. Ipoperfusione e ridotta PCWP (ipovolemia) 3. Perfusione quasi normale ed elevata PCWP (edema polmonare)
Stadio III	Presenza di scompenso cardiaco severo Edema polmonare franco con rantoli estesi a tutti i campi polmonari	
Stadio IV	Presenza di shock cardiogeno I segni includono ipotensione (PAS <90 mmHg) e riscontro di vasocostrizione periferica, come oliguria, cianosi e diaforesi	4. Ipoperfusione ed elevata PCWP (shock cardiogeno)

PAS = pressione arteriosa sistolica; PCWP = pressione capillare polmonare.

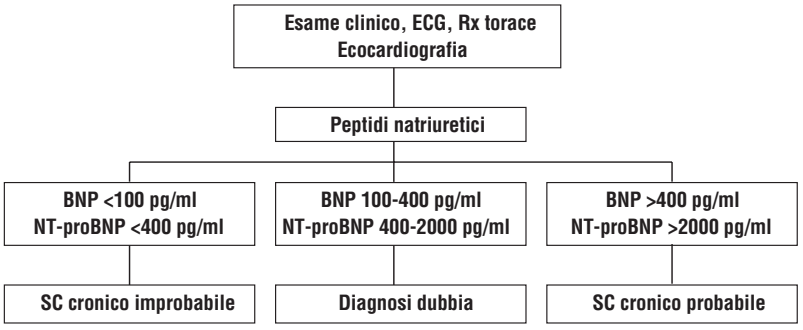

Figura 1. *Algoritmo per la diagnosi di scompenso cardiaco (SC) con determinazione dei livelli dei peptidi natriuretici nei pazienti non trattati, che presentano sintomi suggestivi di SC.*
NT-proBNP = porzione N-terminale del proBNP; BNP = peptide natriuretico di tipo B.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.137.181.106 Sat, 12 Oct 2024, 05:32:30

Tabella 11. Accertamenti diagnostici comprovanti la presenza di scompenso diagnostico.

Accertamenti	Diagnosi di scompenso cardiaco	
	A favore se presenti	A sfavore se normali o assenti
Sintomi tipici	++	++
Segni tipici	++	+
Disfunzione cardiaca all'ecocardiogramma	+++	+++
Miglioramento sintomatologico in risposta alla terapia	+++	++
ECG		
Normale		++
Alterato	++	+
Presenza di aritmia	+++	+
Test di laboratorio		
Elevati livelli di BNP/NT-proBNP	+++	+
Bassi/normali livelli di BNP/NT-proBNP	+	+++
Iponatriemia	+	+
Insufficienza renale	+	+
Moderata elevazione delle troponine	+	+
Rx torace		
Congestione polmonare	+++	+
Ridotta capacità di esercizio	+++	++
Test di funzionalità polmonare alterati	+	+
Stato emodinamico alterato a riposo	+++	++

BNP = peptide natriuretico di tipo B; NT-proBNP = porzione N-terminale del proBNP.
+ = poco rilevante; ++ = mediamente rilevante; +++ = estremamente rilevante.

di SC è improbabile, specie quello da disfunzione sistolica (<10%).

Radiografia del torace

L'Rx torace è parte integrante del processo diagnostico dello SC, consentendo di identificare la presenza di congestione polmonare ed eventuali cause della dispnea di origine polmonare o toracica.

L'Rx torace (in due proiezioni) si rivela utile per l'individuazione di cardiomegalia, congestione polmonare e versamento pleurico, nonché è in grado di documentare la presenza di eventuali malattie o infezioni polmonari all'origine o favorenti la dispnea (Tabella 13). Ad eccezione del riscontro di congestione polmonare, i reperti radiologici hanno valore predittivo solo in concomitanza di sintomatologia tipica. Lo SC cronico così come quello acuto possono svilupparsi in assenza di cardiomegalia.

Test di laboratorio

La valutazione diagnostica routinaria dei pazienti con sospetto SC comprende un esame ematochimico completo (emoglobina, conta leucocitaria e piastrinica), gli elettroliti, la creatininemia, la stima della velocità di filtrazione glomerulare, la glicemia, i test di funzionalità epatica e l'analisi delle urine. Sulla base dei rilievi clinici possono essere eseguite ulteriori indagini diagnostiche (Tabella 14). Il riscontro di rimarchevoli alterazioni elettrolitiche ed ematologiche è raro nello SC lieve-moderato non trattato, mentre forme lievi di anemia, ipona-

Tabella 12. Alterazioni elettrocardiografiche di frequente riscontro nello scompenso cardiaco.

Tipo di alterazione	Cause	Implicazioni cliniche
Tachicardia sinusale	Aggravamento di SC, anemia, febbre, ipertiroidismo	Valutazione clinica Esami di laboratorio
Bradicardia sinusale	Betabloccanti, digossina Antiaritmici Ipotiroidismo Malattia del nodo del seno	Valutare la terapia farmacologica Esami di laboratorio
Tachicardia/flutter/ fibrillazione atriale	Ipertiroidismo, infezione, valvulopatia Cronicizzazione dello SC, infarto	Rallentamento della conduzione AV, conversione farmacologica o elettrica, ablazione transcatetere, anticoagulazione
Aritmie ventricolari	Ischemia, infarto, cardiomiopatia, miocardite, ipokaliemia, ipomagnesiemia Sovradosaggio di digitale	Esami di laboratorio Test da sforzo, valutazione della perfusione, coronarografia, studio elettrofisiologico, ICD
Ischemia/infarto	Coronaropatia	Ecocardiografia, troponine, coronarografia, rivascolarizzazione
Onde Q	Infarto, cardiomiopatia ipertrofica, BBS, preeccitazione	Ecocardiografia, coronarografia
Ipertrofia ventricolare sinistra	Ipertensione, valvulopatia aortica, cardiomiopatia ipertrofica	Eco-Doppler
Blocco AV	Infarto, tossicità da farmaci, miocardite, sarcoidosi, malattia di Lyme	Valutare la terapia farmacologica, impianto di pacemaker, malattie sistemiche
Bassi voltaggi	Obesità, enfisema, versamento pericardico, amiloidosi	Ecocardiografia, Rx torace
Durata del QRS >120 ms con morfologia BBS	Dissincronia elettrica e meccanica	Ecocardiografia CRT-P, CRT-D

AV = atrioventricolare; BBS = blocco di branca sinistra; CRT-D = defibrillatore con funzione di resincronizzazione cardiaca; CRT-P = pacemaker con funzione di resincronizzazione cardiaca; ICD = defibrillatore impiantabile; SC = scompenso cardiaco.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.137.181.106 Sat, 12 Oct 2024, 05:32:30

Tabella 13. Alterazioni alla radiografia del torace di frequente riscontro nello scompenso cardiaco.

Tipo di alterazione	Cause	Implicazioni cliniche
Cardiomegalia	Dilatazione del VS, VD e atriale Versamento pericardico	Eco-Doppler
Ipertrofia ventricolare	Ipertensione, stenosi aortica, cardiomiopatia ipertrofica	Eco-Doppler
Reperti polmonari normali	Congestione polmonare improbabile	Rivedere la diagnosi (in assenza di trattamento attivo) Grave patologia polmonare improbabile
Congestione venosa polmonare	Elevata pressione di riempimento del VS	Insufficienza cardiaca sinistra confermata
Edema interstiziale	Elevata pressione di riempimento del VS	Insufficienza cardiaca sinistra confermata
Versamento pleurico	Elevate pressioni di riempimento Se bilaterale, SC probabile	Se diffuso, considerare l'eziologia non cardiaca Se diffuso, prendere in esame i centri diagnostici e terapeutici
Strie di Kerley di tipo B	Elevata pressione linfatica	Stenosi mitralica o SC cronico
Campi polmonari iperlucenti	Enfisema o embolia polmonare	TC spirale, spirometria, ecocardiografia
Infezione polmonare	Polmonite probabilmente secondaria a congestione polmonare	Trattare sia l'infezione che lo SC
Infiltrazione polmonare	Malattia sistemica	Avviare il procedimento diagnostico

SC = scompenso cardiaco; TC = tomografia computerizzata; VD = ventricolo destro; VS = ventricolo sinistro.

triemia ed iperkaliemia e una ridotta funzionalità renale possono verificarsi più frequentemente, soprattutto nei pazienti in terapia con diuretici, ACE-inibitori, ARB o antialdosteronici. Un adeguato monitoraggio di laboratorio è basilare nelle diverse fasi di avvio, titolazione e follow-up nei pazienti sottoposti a trattamento farmacologico per SC.

Peptidi natriuretici

Le concentrazioni plasmatiche dei peptidi natriuretici rappresentano dei marker biochimici utili per la diagnosi di SC e per il trattamento dei pazienti con SC cronico accertato. Esistono diverse evidenze a supporto del loro impiego nei procedimenti diagnostici e di valutazione prognostica, nonché nel disporre un'ospedalizzazione o una dimissione e nell'identificare i pazienti a rischio di eventi clinici. Meno consistenti sono invece le evidenze a favore di un loro utilizzo nel monitoraggio e nell'aggiustamento posologico della terapia farmacologica. Il riscontro di livelli normali in pazienti non trattati ha un valore predittivo negativo elevato ed è indicativo di scarsa probabilità di SC quale causa della sintomatologia, il che può rivestire un ruolo estremamente importante, specie in fase di assistenza primaria. Il riscontro di elevati livelli, nonostante terapia ottimale, depone invece per una prognosi sfavorevole.

La determinazione delle concentrazioni di peptide natriuretico di tipo B (BNP) e della porzione N-terminale del proBNP (NT-proBNP) si è affermata quale strumento diagnostico[59] e terapeutico[60] per lo SC (Figura 1). Un innalzamento dei livelli di questi peptidi si verifica in risposta ad un incremento dello stress di parete. Generalmente, livelli bassi sono osservati nei pazienti con funzione sistolica ventricolare sinistra conservata. Per entrambi i peptidi, normalmente utilizzati in Pronto Soccorso per porre diagnosi di SC, non sono stati ancora definiti specifici valori di cut-off. In considerazione della loro emivita relativamente lunga, modificazioni improvvise della pressione di riempimento ventricolare sinistra possono non tradursi in una altrettanto rapida variazione dei livelli plasmatici dei peptidi. Oltre allo SC, altre affezioni possono provocare un aumento delle concentrazioni dei peptidi natriuretici e queste comprendono l'ipertrofia ventricolare sinistra, le tachicardie, il sovraccarico ventricolare destro, l'ischemia miocardica, l'ipossiemia, la disfunzione renale, l'età avanzata, la cirrosi epatica, la sepsi e gli stati infettivi. L'obesità e il trattamento farmacologico possono comportare un abbassamento dei livelli dei peptidi natriuretici. I peptidi natriuretici possono inoltre rivelarsi utili ai fini della valutazione prognostica prima della dimissione ospedaliera e nel monitoraggio dell'efficacia terapeutica nei pazienti con SC[61,62].

Troponina cardiaca

Nel caso di sospetto SC, i prelievi ematici per la determinazione della troponina I e T devono essere eseguiti ogniqualvolta il quadro clinico sia suggestivo di sindrome coronarica acuta (SCA). Un aumento delle troponine cardiache sta ad indicare la presenza di necrosi miocitaria e, quando possibile, deve essere valutata l'opportunità di un intervento di rivascolarizzazione, avviando al contempo un adeguato procedimento diagnostico. Un'elevazione delle troponine è riscontrabile anche nella miocardite acuta. Lievi aumenti delle troponine cardiache sono frequentemente osservabili nello SC severo e durante gli episodi di aggravamento dello SC nei pazienti senza evidenza di ischemia miocardica secondaria ad una SCA e in altre condizioni come la sepsi. Elevati livelli di troponina rappresentano un forte marker prognostico nello SC, soprattutto se associati ad elevati livelli di peptidi natriuretici[63].

Marker neurormonali

Lo SC si accompagna ad un aumento di numerosi altri marker neurormonali (noradrenalina, renina, aldosterone, endotelina, arginina-vasopressina). Sebbene utile nel campo della ricerca, nei singoli pazienti non è richiesta la valutazione dell'attivazione neuroendocrina a scopo diagnostico e prognostico.

Ecocardiografia

Il termine ecocardiografia si riferisce a tutte quelle tecniche di

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.137.181.106 Sat, 12 Oct 2024, 05:32:30

Tabella 14. Alterazioni ai test di laboratorio di frequente riscontro nello scompenso cardiaco.

Tipo di alterazione	Cause	Implicazioni cliniche
Elevata creatininemia (>150 μmol/l)	Patologia renale ACE-inibitori/ARB, antoaldosteronici	Calcolare la GFR Considerare di ridurre il dosaggio degli ACE-inibitori/ARB e antialdosterinici Controllare potassiemia ed urea
Anemia (<13 g/dl negli uomini, 12 g/dl nelle donne)	SC cronico, emodiluizione, carenza o ridotto assorbimento di ferro, insufficienza renale, malattia cronica	Avviare il procedimento diagnostico Considerare di instaurare il trattamento
Iponatriemia (<135 mmol/l)	SC cronico, emodiluizione, rilascio di AVP, diuretici	Tenere presente la ritenzione idrica, ridurre il dosaggio dei diuretici Ultrafiltrazione, antagonisti della vasopressina
Ipernatriemia (>150 mmol/l)	Iperglicemia Disidratazione	Valutare l'assunzione di acqua Avviare il procedimento diagnostico
Ipokaliemia (<3.5 mmol/l)	Diuretici, iperaldosteronismo secondario	Rischio di aritmie Considerare supplementazioni di potassio, ACE-inibitori/ARB, antialdosteronici
Iperkaliemia (>5.5 mmol/l)	Insufficienza renale, supplementazioni di potassio, antagonisti del sistema renina-angiotensina-aldosterone	Interrompere la somministrazione di risparmiatori di potassio (ACE-inibitori/ARB, antialdosteronici) Valutare la funzione renale e il pH Rischio di bradicardia
Iperglicemia (>6.5 mmol/l)	Diabete, insulino-resistenza	Valutare il livello di idratazione, trattare l'intolleranza glucidica
Iperuricemia (>500 μmol/l)	Diuretici, gotta, neoplasia maligna	Allopurinolo Ridurre il dosaggio dei diuretici
BNP >400 pg/ml, NT-proBNP >2000 pg/ml	Aumentato stress di parete	SC probabile Indicazione all'ecocardiografia Considerare di instaurare il trattamento
BNP <100 pg/ml, NT-proBNP <400 pg/ml	Normale stress di parete	Rivedere la diagnosi SC improbabile in assenza di trattamento
Albumina alta (>45 g/l)	Disidratazione, mieloma	Reidratare
Albumina bassa (<30 g/l)	Iponutrizione, perdita renale	Avviare il procedimento diagnostico
Aumento delle transaminasi	Disfunzione epatica Insufficienza cardiaca destra Tossicità da farmaci	Avviare il procedimento diagnostico Congestione epatica Rivedere la terapia
Troponina elevata	Necrosi miocitaria Ischemia persistente, SC severo, miocardite, sepsi, insufficienza renale, embolia polmonare	Valutare l'entità dell'elevazione (lievi incrementi sono frequenti nello SC severo) Coronarografia Valutare l'opportunità della rivascolarizzazione
Test di funzionalità tiroidea alterati	Iper/ipotiroidismo Amiodarone	Trattare l'alterazione tiroidea
Esame delle urine	Proteinuria, glicosuria, batteriemia	Avviare il procedimento diagnostico Escludere la presenza di un'infezione
INR >2.5	Sovradosaggio di anticoagulanti Congestione epatica	Valutare il dosaggio degli anticoagulanti Valutare la funzione epatica Valutare il dosaggio degli anticoagulanti
PCR >10 mg/l, leucocitosi neutrofila	Stato infettivo o infiammatorio	Avviare il procedimento diagnostico

ACE = enzima di conversione dell'angiotensina; ARB = antagonisti recettoriali dell'angiotensina; AVP = arginina-vasopressina; BNP = peptide natriuretico di tipo B; GFR = velocità del filtrato glomerulare; INR = international normalized ratio; NT-proBNP = porzione N-terminale del proBNP; PCR = proteina C-reattiva; SC = scompenso cardiaco.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.137.181.106 Sat, 12 Oct 2024, 05:32:30

imaging cardiaco che si avvalgono dell'impiego degli ultrasuoni, ivi inclusi il Doppler pulsato e ad onda continua, il color Doppler e il Doppler tissutale.

È assolutamente indispensabile che la diagnosi di SC e/o di disfunzione cardiaca venga confermata mediante esame ecocardiografico, da eseguire immediatamente dopo averne formulato il sospetto diagnostico. L'ecocardiografia è una metodica ampiamente diffusa, rapida, non invasiva e sicura, che consente di ottenere dettagliate informazioni sull'anatomia cardiaca (volume, geometria, massa), sulla cinesi parietale e sulla funzione valvolare. L'analisi ecocardiografica fornisce informazioni fondamentali sull'eziologia dello SC e, quindi, una diagnosi di SC deve generalmente prevedere l'esecuzione di un'ecocardiogramma.

Il parametro più pratico di funzionalità ventricolare è la FEVS che permette di distinguere i pazienti con disfunzione sistolica da quelli con funzione sistolica conservata (FEVS normale >45-50%). Questo valore di cut-off è in qualche modo arbitrario. La FEVS non è sinonimo di un indice di contrattilità in quanto è strettamente dipendente dal volume, dal precarico e postcarico, dalla frequenza cardiaca e dalla funzione valvolare. La gittata sistolica viene mantenuta a spese di una dilatazione cardiaca ed un aumento del volume. Le Tabelle 15 e 16 riportano le alterazioni ecocardiografiche e Doppler di frequente riscontro nello SC.

Valutazione della funzione diastolica ventricolare sinistra

La valutazione della funzione diastolica sulla base del pattern di riempimento ventricolare è importante per identificare le anormalità della funzione diastolica o di riempimento ventricolare nei pazienti con SC. Questa può rivelarsi l'alterazione funzionale predominante del cuore, soddisfacendo così la terza condizione necessaria per porre la diagnosi di SC. Ciò è particolarmente vero soprattutto per i pazienti sintomatici con FEVS conservata. Un recente documento di consenso della Heart Failure Association si è incentrato sulla valutazione della disfunzione diastolica nello SC con FE conservata[64].

Esistono tre diversi pattern di riempimento, identificati per convenzione nei pazienti in ritmo sinusale.

1. Nella fase iniziale della disfunzione diastolica si può osservare un pattern di "alterato" rilasciamento miocardico, caratterizzato da una riduzione della velocità di flusso transmitralico di picco E, da un aumento compensatorio della velocità di flusso atriale (A) e, conseguentemente, una riduzione del rapporto E/A. Questo pattern è di frequente riscontro nei pazienti ipertesi o nei soggetti anziani sani e si associa generalmente ad una bassa o normale pressione di riempimento ventricolare sinistra.
2. Nei pazienti con elevata pressione atriale sinistra (ridotta compliance del ventricolo sinistro, sovraccarico di volume,

Tabella 15. Alterazioni ecocardiografiche di frequente riscontro nello scompenso cardiaco (SC).

Parametro	Tipo di alterazione	Implicazioni cliniche
Frazione di eiezione ventricolare sinistra	Ridotta (<45-50%)	Disfunzione sistolica
Funzione ventricolare sinistra globale e focale	Acinesia, ipocinesia, discinesia	Infarto miocardico/ischemia Cardiomiopatia, miocardite
Diametro telediastolico	Aumentato (>55-60 mm)	Sovraccarico di volume SC probabile
Diametro telesistolico	Aumentato (>45 mm)	Sovraccarico di volume SC probabile
Frazione di accorciamento	Ridotta (<25%)	Disfunzione sistolica
Dimensioni dell'atrio sinistro	Aumentate (>40 mm)	Aumento della pressione di riempimento Disfunzione della valvola mitrale Fibrillazione atriale
Spessore ventricolare sinistro	Ipertrofia (>11-12 mm)	Ipertensione, stenosi aortica, cardiomiopatia ipertrofica
Struttura e funzione valvolare	Stenosi o insufficienza valvolare (in particolare stenosi aortica e insufficienza mitralica)	Potenziale causa primaria di SC o fattore aggravante Valutare il gradiente e la frazione di rigurgito Valutare le conseguenze emodinamiche Considerare l'opportunità di un intervento chirurgico
Profilo di flusso transmitralico diastolico	Alterazioni dei pattern di riempimento diastolico precoce e tardivo	Indicativo di disfunzione diastolica e suggestivo del meccanismo causale
Velocità di picco del rigurgito tricuspidale	Aumentata (>3 m/s)	Aumento della pressione sistolica ventricolare destra Sospettare la presenza di ipertensione polmonare
Pericardio	Versamento, emopericardio, ispessimento	Considerare tamponamento cardiaco, uremia, neoplasia maligna, malattia sistemica, pericardite acuta o cronica, pericardite costrittiva
Integrale velocità-tempo del flusso aortico	Ridotto (<15 cm)	Riduzione della gittata sistolica
Vena cava inferiore	Flusso retrogrado in vaso dilatato	Aumento della pressione atriale destra Disfunzione ventricolare destra Congestione epatica

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.137.181.106 Sat, 12 Oct 2024, 05:32:30

Tabella 16. Indici ecocardiografici e riempimento ventricolare.

Indice Doppler	Pattern	Conseguenza
Rapporto E/A	Restrittivo (>2, tempo di rilasciamento breve <115-150 ms)	Elevate pressioni di riempimento Sovraccarico di volume
	Rallentato rilasciamento (<1)	Normale pressione di riempimento Scarsa compliance
	Normale (>1)	Non probativo in quanto potrebbe essere pseudonormale
Rapporto E/Ea	Aumentato (>15)	Elevate pressioni di riempimento
	Ridotto (<8)	Ridotte pressioni di riempimento
	Intermedio (8-15)	Non risolutivo
Durata (onda A mitralica – onda A polmonare)	>30 ms	Normali pressioni di riempimento
	<30 ms	Elevate pressioni di riempimento
Onda S polmonare	>Onda D	Ridotte pressioni di riempimento
Vp	<45 cm/s	Lento rilasciamento
Rapporto E/Vp	>2.5	Elevate pressioni di riempimento
	<2	Ridotte pressioni di riempimento
Manovra di Valsalva	Variazione da pattern pseudonormale a pattern di rilasciamento alterato	Rivela elevate pressioni di riempimento nel contesto della disfunzione sistolica e diastolica

insufficienza mitralica) si può rilevare un pattern di "riempimento restrittivo", caratterizzato da un'elevata velocità di flusso di picco E, da un tempo di rilasciamento E breve e da un marcato aumento del rapporto E/A.

3. Nei pazienti con pattern intermedio tra rilasciamento alterato e riempimento restrittivo, il rapporto E/A e il tempo di rilasciamento sono normali e si può riscontrare il cosiddetto "pattern di riempimento pseudonormale". Questo pattern può essere differenziato dal riempimento normale mediante l'analisi di altre variabili Doppler, come il flusso venoso polmonare, o mediante Doppler tissutale campionato a livello dell'anulus mitralico.

L'ecocardiografia Doppler consente di ottenere una stima della pressione sistolica polmonare, calcolata sulla base della pressione sistolica ventricolare destra derivata dalla velocità di picco del rigurgito tricuspidale, rilevabile in molti soggetti. Inoltre, permette di valutare la gittata sistolica e la portata cardiaca mediante la misurazione dell'integrale velocità-tempo del flusso aortico.

Valutazione dello scompenso cardiaco con frazione di eiezione conservata

L'ecocardiografia riveste un ruolo di primaria importanza nella conferma della diagnosi di SC con FE conservata. Per porre diagnosi di SC con FE conservata devono essere riscontrate le seguenti tre condizioni:

1. presenza di segni e/o sintomi di SC cronico;
2. presenza di funzione sistolica ventricolare sinistra normale o lievemente alterata (FEVS ≥45-50%);
3. evidenza di disfunzione diastolica (alterato rilasciamento ventricolare sinistro o rigidità diastolica).

Ecocardiografia transesofagea

L'ecocardiografia transesofagea è raccomandata nei pazienti che mostrano un'inadeguata finestra ecocardiografica transtoracica (pazienti obesi o ventilati), in quelli con patologia valvolare complessa (in particolare relativa alle valvole aortica, mitrale e meccaniche), nei casi di sospetta endocardite e di malattia cardiaca congenita, oppure quando sia necessario escludere la presenza di trombi nell'auricola atriale sinistra nei pazienti con FA.

Ecocardiografia da stress

L'ecocardiografia da stress (con dobutamina o durante esercizio fisico) viene eseguita per identificare la disfunzione ventricolare secondaria ad ischemia e per valutare la pervietà miocardica in presenza di marcata ipocinesia o acinesia. Può rivelarsi utile anche nell'individuare le condizioni di stunning e di ibernazione miocardica, così come nel collegare i sintomi di SC con le anomalie valvolari. Nei pazienti con SC, l'ecocardiografia da stress ha una limitata sensibilità e specificità a causa della dilatazione del ventricolo sinistro o della comparsa di blocco di branca.

Test non invasivi integrativi

Nei pazienti con ecocardiografia a riposo non esaustiva o con sospetta CAD possono essere eseguite ulteriori indagini non invasive, come la risonanza magnetica cardiaca, la tomografia computerizzata (TC) cardiaca e l'imaging radionuclidico.

Risonanza magnetica cardiaca

La risonanza magnetica cardiaca è una metodica versatile, estremamente accurata, riproducibile e non invasiva impiegata per la valutazione dei volumi ventricolari sinistro e destro, della funzionalità globale, della cinesi parietale regionale, dello spessore, ispessimento e massa miocardici, nonché dei tumori, delle valvole cardiache, dei difetti congeniti e delle malattie del pericardio[65,66]. È divenuta il "gold standard" in termini di accuratezza e riproducibilità per la valutazione dei volumi ventricolari, della massa miocardica e della cinesi parietale. L'utilizzo di mezzi di contrasto paramagnetici, come il gadolinio, consente di evidenziare processi infiammatori o infiltrativi e lo stadio di cicatrizzazione nei pazienti affetti da infarto, miocardite, pericardite, cardiomiopatia e malattie infiltrative o da accumulo. Questa metodica non è, tuttavia, scevra da limitazioni, quali l'elevato costo e la relativa disponibilità, ed è controindicata nei pazienti con aritmie o in quelli portatori di dispositivi impiantabili e intolleranti.

Tomografia computerizzata

Nei pazienti con SC può rilevarsi estremamente importante avvalersi dell'imaging non invasivo dell'anatomia coronarica per porre la diagnosi e per valutare l'opportunità di un'even-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.137.181.106 Sat, 12 Oct 2024, 05:32:30

tuale angiografia coronarica. L'angio-TC può essere presa in considerazione nei pazienti con una probabilità clinica pretest bassa o intermedia di CAD associata ad un test da sforzo o da stress farmacologico probativo[66]. La documentazione di malattia aterosclerotica all'esame tomografico conferma la presenza di CAD, ma non implica necessariamente una diagnosi di ischemia.

Ventricolografia radionuclidica
La ventricolografia radionuclidica è una metodica relativamente accurata impiegata per la determinazione della FEVS ed è per lo più eseguita in concomitanza di una scintigrafia miocardica perfusionale, in quanto consente di ottenere informazioni sulla pervietà delle coronarie e sull'eventuale presenza di ischemia. È di scarsa utilità nella valutazione dei volumi ventricolari o di indici più sofisticati di funzionalità diastolica e sistolica.

Test di funzionalità polmonare
La valutazione della funzionalità polmonare ha scarsa rilevanza nella diagnosi di SC; tuttavia, può essere utile per confermare od escludere cause respiratorie della dispnea e per esaminare il potenziale contributo della patologia polmonare alla sintomatologia dispnoica. La spirometria di routine può essere di ausilio nella stima della severità della broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO). La presenza di congestione polmonare può influenzare i risultati del test. L'emogasanalisi risulta normale nei pazienti con SC, ma una riduzione della saturazione arteriosa di ossigeno deve indurre a ricercare una diagnosi alternativa.

Test da sforzo
Il test da sforzo risulta utile per la valutazione oggettiva della capacità di esercizio e della relativa sintomatologia, come la dispnea e l'affaticabilità. Il test del cammino dei 6 min, di facile esecuzione, riproducibile ed immediatamente disponibile, viene frequentemente impiegato per valutare la capacità funzionale durante esercizio submassimale e la relativa risposta. Una prova da sforzo massimale normale in pazienti non trattati esclude la diagnosi di SC sintomatico. Il test da sforzo può essere effettuato sia su treadmill che su cicloergometro, adottando un protocollo di esercizio modificato per i pazienti con SC che prevede un lento incremento del carico. Durante sforzo è consigliabile eseguire la misurazione dello scambio dei gas respiratori, in quanto consente di ottenere un indice altamente riproducibile della limitazione all'esercizio, in grado anche di fornire informazioni sulla natura, cardiaca o respiratoria, della dispnea, sul livello di ventilazione e sulle implicazioni prognostiche. Il massimo consumo di ossigeno e la soglia anaerobica costituiscono degli indici utili della capacità funzionale, così come il massimo consumo di ossigeno e lo "slope" ventilazione/produzione di anidride carbonica (cioè la risposta ventilatoria all'esercizio) sono fra le variabili prognostiche più importanti. Il rapporto di scambio gassoso al picco dello sforzo rappresenta un utile parametro del livello di anaerobiosi raggiunto. Esiste una debole correlazione tra capacità di esercizio, FE e la maggior parte delle variabili emodinamiche rilevate a riposo.

Monitoraggio ambulatoriale dell'ECG (secondo Holter)
Il monitoraggio ambulatoriale dell'ECG può rivelarsi utile per la valutazione dei pazienti con sintomi suggestivi di aritmia (ad es. palpitazioni o sincope) e per il controllo della frequenza ventricolare nei pazienti con FA. È in grado di rilevare e quantificare il tipo, la frequenza e la durata di aritmie atriali e ventricolari e di episodi di ischemia silente che possono essere responsabili di un peggioramento sintomatologico dello SC. Episodi di tachicardia ventricolare (TV) non sostenuta sintomatica sono frequenti nei pazienti con SC e sono associati ad una prognosi sfavorevole.

Cateterismo cardiaco
Il cateterismo cardiaco non è necessario per la diagnosi e il trattamento di routine dei pazienti affetti da SC. L'esecuzione di esami invasivi viene spesso prevista per chiarire l'eziologia dello SC, per trarne essenziali informazioni prognostiche e nell'evenienza di una procedura di rivascolarizzazione.

Angiografia coronarica
L'angiografia coronarica deve essere presa in considerazione nei pazienti affetti da SC con storia di angina da sforzo o con sospetta disfunzione ventricolare sinistra di origine ischemica in seguito ad arresto cardiaco e in quelli con un marcato profilo di rischio per cardiopatia ischemica oppure deve essere immediatamente eseguita in determinati pazienti con SC severo (shock o edema polmonare acuto) o in quelli non sufficientemente responsivi al trattamento. L'angiografia coronarica e la ventricolografia sono inoltre indicate nei pazienti con SC refrattario ad eziologia sconosciuta e in quelli con evidenza di severa insufficienza mitralica o valvulopatia aortica potenzialmente reversibili mediante intervento chirurgico.

Cateterismo cardiaco destro
Il cateterismo cardiaco destro consente di ottenere informazioni preziose dal punto di vista emodinamico, in particolare sulle pressioni di riempimento ventricolare, sulle resistenze vascolari e sulla portata cardiaca. Nella pratica clinica, il suo ruolo nella diagnosi di SC è tuttavia limitato. Costituisce l'elemento fondamentale della classificazione di Forrester ed è la modalità più accurata per valutare lo stato emodinamico nei pazienti refrattari al trattamento che devono essere sottoposti a trapianto cardiaco o nell'ambito della ricerca clinica volta ad esaminare l'efficacia degli interventi.

Il monitoraggio delle variabili emodinamiche mediante cateterismo polmonare può essere preso in considerazione nei pazienti ospedalizzati per shock cardiogeno/non cardiogeno o per indirizzare la terapia nei pazienti con SC severo che non rispondono ad una terapia adeguata. L'utilizzo del cateterismo polmonare non ha tuttavia dimostrato di migliorare l'outcome.

Biopsia endomiocardica
Alcune malattie del miocardio possono essere diagnosticate mediante biopsia endomiocardica (BEM) e la decisione clinica deve essere formulata sulla base degli studi caso-controllo e dell'opinione degli esperti. Un recente documento congiunto dell'AHA/ACC/ESC sulle indicazioni alla BEM[67] riporta che tale esame deve essere preso in considerazione in quei pazienti con SC acuto o fulminante ad eziologia sconosciuta, che mostrano una rapido peggioramento del quadro clinico caratterizzato dall'insorgenza di aritmie ventricolari e/o blocco atrioventricolare, oppure nei pazienti non responsivi alla terapia standard. La BEM può inoltre essere presa in considerazione anche nei pazienti affetti da SC cronico nei quali è sospettato

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.137.181.106 Sat, 12 Oct 2024, 05:32:30

un disordine infiltrativo, come l'amiloidosi, la sarcoidosi o l'emocromatosi, nonché nei pazienti con miocardite eosinofila e cardiomiopatia restrittiva ad eziologia sconosciuta.

Prognosi

Nel contesto dello SC, la definizione della prognosi è complessa, in quanto devono essere valutati molteplici fattori, quali l'eziologia diversa, l'età, le frequenti comorbilità, la progressione e l'outcome individuali differenti (morte improvvisa vs progressiva). Analogamente, anche i diversi trattamenti comportano delle implicazioni prognostiche che sono difficili da prevedere. Le variabili che si sono dimostrate i maggiori predittori indipendenti di outcome sono riportate nella Tabella 17.

Trattamento non farmacologico

Misure di autoassistenza

- Le misure di autoassistenza fanno parte della riuscita del trattamento per lo SC e possono influenzare in maniera significativa la sintomatologia, la capacità funzionale, il senso di benessere generale, la morbilità e la prognosi. Per misure di autoassistenza si intendono tutte quelle azioni volte a mantenere una stabilità fisica, a prevenire comportamenti che possano danneggiare la condizione clinica e ad identificare precocemente i primi sintomi di aggravamento[68].
- Le misure più rilevanti di autoassistenza nello SC sono riportate nella Tabella 18.
- Si raccomanda che i professionisti dell'assistenza sanitaria forniscano un adeguato supporto educativo e di "counseling".

La pagina web *heartfailurematters.org* rappresenta uno strumento Internet messo a disposizione dalla Heart Failure Association dell'ESC, mediante il quale i pazienti, i loro familiari e gli operatori sanitari possono ottenere facilmente informazioni pratiche ed utili.

Le opzioni terapeutiche che seguono sono quelle ritenute più appropriate per i pazienti con SC sintomatico e le relative raccomandazioni sono per lo più basate sull'opinione degli esperti, data l'assenza di evidenze sufficientemente comprovate.

Aderenza alla terapia

EVIDENZE CHIAVE

È stato dimostrato che una buona aderenza alla terapia si traduce in una riduzione della morbilità e mortalità e in un miglioramento del senso di benessere[69]. Dai dati della letteratura emerge che soltanto il 20-60% dei pazienti con SC aderisce alle prescrizioni terapeutiche (sia farmacologiche che non)[70,71]. I risultati della EuroHeart Failure Survey hanno evi-

Tabella 17. Fattori associati ad una prognosi sfavorevole nello scompenso cardiaco.

Demografici	Clinici	Elettrofisiologici	Funzionali/da sforzo	Laboratoristici	Ai test di imaging
Età avanzata[a]	**Ipotensione[a]**	**Tachicardia** **Onde Q**	**Limitata capacità di lavoro, ridotto VO_2 di picco[a]**	**Elevati livelli di BNP/ NT-proBNP[a]**	**Ridotta FEVS[a]**
Eziologia ischemica[a]	**Classe funzionale NYHA III-IV[a]**	**QRS largo[a]**		**Iponatriemia[a]**	
Morte improvvisa rianimata[a]	**Pregressa ospedalizzazione per SC[a]**	**Ipertrofia VS** **Aritmie ventricolari complesse[a]**		**Elevati livelli di troponina[a]** **Elevati livelli dei marker biochimici, attivazione neuroumorale[a]**	
Scarsa compliance	Tachicardia	Ridotta variabilità della frequenza cardiaca Fibrillazione atriale	Limitata capacità al test del cammino dei 6 min	Elevati livelli di creatinina/urea	Aumentato volume VS
Disfunzione renale	Rantoli polmonari	Alternanza dell'onda T	Elevato slope VE/VCO_2	Elevati livelli di bilirubina Anemia	Ridotto indice cardiaco
Diabete	Stenosi aortica		Respiro periodico	Elevati livelli di acido urico	Elevata pressione di riempimento VS
Anemia	Ridotto indice di massa corporea				Pattern restrittivo di riempimento mitralico, ipertensione polmonare
BPCO	Disturbi respiratori durante il sonno				Alterata funzione ventricolare destra
Depressione					

BPCO = broncopneumopatia cronica ostruttiva; BNP = peptide natriuretico di tipo B; FEVS = frazione di eiezione ventricolare sinistra; NT-proBNP = porzione N-terminale del proBNP; SC = scompenso cardiaco; VE/VCO_2 = rapporto ventilazione/produzione di anidride carbonica; VO_2 = consumo di ossigeno; VS = ventricolo sinistro.
[a]fattori altamente predittivi.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.137.181.106 Sat, 12 Oct 2024, 05:32:30

Tabella 18. Elementi essenziali dell'educazione sanitaria del paziente con le relative competenze e le opportune misure di autoassistenza.

Elementi dell'educazione sanitaria	Capacità e misure di autoassistenza
Definizione ed eziologia dello scompenso cardiaco	Comprendere la causa dello scompenso cardiaco e la ragione dell'insorgenza dei sintomi
Sintomi e segni di scompenso cardiaco	Monitorare e saper riconoscere i segni ed i sintomi Annotare il peso giornaliero ed accorgersi di un rapido aumento di peso Sapere come e quando contattare l'operatore sanitario Quando opportuno e raccomandato, adottare un regime diuretico flessibile
Trattamento farmacologico	Comprendere le indicazioni, il dosaggio e gli effetti dei farmaci Saper riconoscere gli effetti collaterali comuni di ciascun farmaco prescritto
Modifica dei fattori di rischio	Comprendere l'importanza di smettere di fumare In caso di ipertensione, monitorare la pressione arteriosa In caso di diabete, mantenere un buon controllo glicemico Prevenire l'obesità
Raccomandazioni dietetiche	Se prescritto, seguire un regime dietetico con restrizione sodica Prevenire un eccessivo introito di liquidi Monitorare e prevenire la malnutrizione
Raccomandazioni per l'esercizio fisico	Sentirsi rassicurati ed a proprio agio nei confronti dell'attività fisica Comprendere i benefici derivanti dall'esercizio fisico Allenarsi con regolarità
Attività sessuale	Sentirsi rassicurati nello svolgere attività sessuale e nel discutere dei relativi problemi con il professionista sanitario Comprendere i problemi sessuali specifici e le diverse strategie per affrontarli
Vaccinazione	Vaccinarsi contro le infezioni come l'influenza e lo pneumococco
Disturbi respiratori e del sonno	Saper riconoscere le azioni preventive, quali ridurre il peso in caso di obesità, smettere di fumare, astenersi dall'assumere alcolici Quando opportuno, informarsi sulle opzioni terapeutiche
Aderenza	Comprendere l'importanza di seguire le raccomandazioni terapeutiche e sentirsi costantemente motivati a rispettare il regime terapeutico
Aspetti psicosociali	Comprendere che la sintomatologia depressiva e il deficit cognitivo sono frequenti nei pazienti con scompenso cardiaco e che è importante il supporto sociale Quando opportuno, informarsi sulle opzioni terapeutiche
Prognosi	Comprendere quali siano i fattori prognostici importanti e prendere decisioni attuabili Quando opportuno, ricercare un supporto psicosociale

denziato che buona parte dei pazienti aveva frainteso o non ricordava di aver ricevuto le raccomandazioni sui comportamenti di autocura, come ad esempio le indicazioni relative alla terapia o alla dieta[72].

- Una stretta interrelazione tra professionista dell'assistenza sanitaria e paziente così come un adeguato supporto da parte di un'attiva rete sociale si sono dimostrati efficaci nel migliorare l'aderenza alla terapia. Si raccomanda che i familiari siano invitati a partecipare ai programmi educativi e siano coinvolti nelle decisioni che riguardano il trattamento e la cura[73].
- I pazienti devono essere adeguatamente informati della propria terapia medica, soprattutto per quanto attiene alle conseguenze, agli effetti collaterali e alle modalità di somministrazione e di dosaggio, cosa che può rivelarsi difficoltosa nei casi di deficit cognitivo[74].
- I pazienti devono essere consapevoli del fatto che i benefici derivanti dalla terapia possono prodursi tardivamente e non devono quindi nutrire false aspettative circa la risposta iniziale al trattamento. Occorre spiegare loro che gli effetti collaterali sono spesso transitori e che talvolta il graduale aggiustamento del dosaggio richiede anche dei mesi prima che si possano valutare gli effetti complessivi del farmaco.
- Si raccomanda l'attuazione di interventi atti a migliorare l'aderenza alla terapia, opportunamente predisposti dall'assistente sanitario.

Raccomandazione di classe I, livello di evidenza C

Riconoscimento dei sintomi

I sintomi di un aggravamento dello SC possono variare considerevolmente[75,76].

I pazienti e/o gli operatori sanitari devono imparare a riconoscere i sintomi di un aggravamento in modo tale da poter intraprendere le opportune azioni come ad esempio aumentare il dosaggio prescritto di diuretico e/o contattare il team sanitario.

- Sulla base delle variazioni dei sintomi e dell'equilibrio idrico, deve essere raccomandato un regime diuretico flessibile, entro certi limiti predefiniti, fornendo istruzioni dettagliate e consigli di educazione sanitaria.

Raccomandazione di classe I, livello di evidenza C

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.137.181.106 Sat, 12 Oct 2024, 05:32:30

Monitoraggio del peso corporeo

Un aumento del peso corporeo è spesso associato ad un aggravamento dello SC e a ritenzione idrica[76]; tuttavia, i pazienti devono essere informati del fatto che un aggravamento si può verificare anche in assenza di un incremento del peso corporeo[77].

- I pazienti devono essere invitati a pesarsi regolarmente al fine di monitorare eventuali aumenti di peso, preferibilmente come parte integrante della routine quotidiana, e nel caso di un aumento improvviso di peso >2 kg nell'arco di 3 giorni possono incrementare il dosaggio del diuretico e devono rivolgersi al team sanitario. Occorre spiegare chiaramente che un'assunzione eccessiva di diuretici può comportare una condizione di ipovolemia.

Raccomandazione di classe I, livello di evidenza C

Misure dietetico-nutrizionali

Sodio

Al fine di prevenire la ritenzione idrica, nei pazienti con SC sintomatico è raccomandata una dieta con restrizione sodica. Malgrado non esistano specifiche linee guida a riguardo, deve essere evitato un introito eccessivo di sale ed i pazienti devono essere edotti sulla quantità di sale contenuta nei cibi più comuni.

Raccomandazione di classe IIa, livello di evidenza C

Liquidi

Nei pazienti con SC severo, soprattutto se associato ad iponatriemia, è indicato un apporto di liquidi pari a 1.5-2 l/die, mentre in quelli con SC lieve-moderato la restrizione idrica non sembra conferire alcun beneficio clinico[78].

Raccomandazione di classe IIb, livello di evidenza C

Alcool

Il consumo di alcool può avere un effetto inotropo negativo e può determinare un incremento della pressione arteriosa (PA), così come un aumentato rischio di aritmie. Un introito eccessivo può rivelarsi deleterio.

- L'assunzione di alcool deve essere limitata a 10-20 g/die (1-2 bicchieri di vino al giorno).

Raccomandazione di classe IIa, livello di evidenza C

- Nei pazienti con sospetta cardiomiopatia alcolica, il consumo di alcool è assolutamente vietato[79].

Raccomandazione di classe I, livello di evidenza C

Riduzione del peso corporeo

Nei pazienti obesi (indice di massa corporea >30 kg/m^2) affetti da SC deve essere presa in considerazione l'opportunità di una riduzione del peso corporeo al fine di prevenire la progressione dello SC, di alleviare i sintomi e di migliorare il senso di benessere.

Raccomandazione di classe IIa, livello di evidenza C

Nei pazienti con SC moderato-severo non deve essere raccomandata di prassi una riduzione del peso corporeo, in quanto un calo ponderale non intenzionale e una condizione di anoressia sono complicazioni frequenti.

Perdita di peso non intenzionale

La malnutrizione clinica o subclinica è di frequente riscontro nei pazienti con SC severo. Sebbene la fisiopatologia della cachessia cardiaca nello SC sia complessa e non ancora del tutto chiaramente definita, alcuni fattori possono giocare un ruolo rilevante, quali le alterazioni metaboliche, uno stato di denutrizione, una congestione intestinale ed un processo infiammatorio. La cachessia cardiaca rappresenta un importante fattore predittivo di ridotta sopravvivenza[80].

- Un paziente viene definito cachettico quando la perdita di peso negli ultimi 6 mesi risulta >6% rispetto al valore abituale in assenza di ritenzione idrica[81]. In questo caso deve essere accuratamente valutato lo stato nutrizionale.

Raccomandazione di classe I, livello di evidenza C

Fumo

Il fumo rappresenta un noto fattore di rischio per le malattie cardiovascolari. Non esistono studi prospettici che abbiano valutato gli effetti della disassuefazione dal fumo nei pazienti con SC, mentre alcuni studi osservazionali hanno evidenziato una correlazione tra cessazione dal fumo e riduzione della morbilità e mortalità[82,83].

- Viene raccomandato di incoraggiare i pazienti e fornire loro consigli affinché siano motivati a smettere di fumare.

Raccomandazione di classe I, livello di evidenza C

Vaccinazioni

La vaccinazione anti-influenzale annuale e antipneumococcica devono essere prese in considerazione nei pazienti con SC sintomatico, in assenza di controindicazioni note[84].

Raccomandazione di classe IIa, livello di evidenza C

Esercizio fisico e allenamento

L'inattività fisica è frequente nei pazienti affetti da SC sintomatico e contribuisce alla progressione della malattia[85]. Un allenamento costante di resistenza o di potenza, eseguito durante le prime fasi sotto supervisione medica, migliora il controllo autonomico per effetto di un aumento del tono vagale e di una riduzione dell'attività simpatica, incrementa la forza muscolare, la capacità vasodilatatoria e la disfunzione endoteliale e riduce lo stress ossidativo. Alcune rassegne sistematiche e alcune metanalisi di studi di piccole dimensioni hanno evidenziato che il condizionamento fisico susseguente all'attività fisica determina una riduzione della mortalità e del numero di ospedalizzazioni rispetto al solo trattamento standard, nonché migliora la tolleranza all'esercizio e la qualità di vita[86-90]. Dopo un evento cardiovascolare o un primo episodio di scompenso, i programmi di riabilitazione cardiaca rappresentano un'efficace opzione terapeutica nei pazienti con SC.

- In tutti i pazienti con SC è raccomandata una regolare e moderata attività fisica quotidiana.

Raccomandazione di classe I, livello di evidenza B

- Quando ve ne sia la possibilità, l'allenamento fisico è raccomandato in tutti i pazienti con SC cronico stabile. Non esistono dati a supporto del fatto che l'allenamento fisico debba essere limitato a determinate categorie di pazienti con SC (sulla base dell'eziologia, classe NYHA, FEVS o terapia). Non sembrano esservi differenze se i programmi di allenamento fisico vengono eseguiti a casa o in ambiente ospedaliero.

Raccomandazione di classe I, livello di evidenza A

Attività sessuale

Nei pazienti con SC si riscontrano frequentemente problemi di natura sessuale correlati alla patologia cardiovascolare, al-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.137.181.106 Sat, 12 Oct 2024, 05:32:30

la terapia medica (betabloccanti) o a fattori psicosociali come l'affaticabilità e la depressione. Nei pazienti con sintomatologia lieve-moderata, le informazioni disponibili riguardo agli effetti dell'attività sessuale sulle condizioni cliniche sono scarse, mentre nei pazienti in classe NYHA III-IV è stato riportato un leggero aumento del rischio di aggravamento. Durante attività sessuale, i sintomi cardiovascolari, quali dispnea, palpitazioni o angina, si sviluppano raramente in quei pazienti che non presentano una simile sintomatologia durante esercizio fisico di moderata intensità[91].

Si può consigliare ai pazienti di assumere nitroglicerina sublinguale a scopo profilattico contro l'insorgenza di dispnea e dolore toracico durante attività sessuale.

- Allo stato attuale, gli inibitori della fosfodiesterasi-5 (ad es. il sildenafil), pur determinando una riduzione della pressione polmonare, non sono raccomandati nei pazienti con SC avanzato e non devono assolutamente essere somministrati in associazione ai nitrati.

  Raccomandazione di classe III, livello di evidenza B

- Viene raccomandato di fornire una consulenza individualizzata ai pazienti di entrambi i sessi e ai loro partner.

  Raccomandazione di classe I, livello di evidenza C

Gravidanza e contraccezione

- La gravidanza può determinare un aggravamento dello SC come conseguenza di un incremento della volemia e della portata cardiaca, così come un considerevole aumento del liquido extravascolare. Da rilevare, inoltre, che molti dei farmaci impiegati per il trattamento dello SC sono controindicati in gravidanza.
- Il rischio determinato dalla gravidanza è ritenuto superiore ai rischi derivanti dall'uso di contraccettivi. Le donne affette da SC devono discutere con il proprio medico l'utilizzo di contraccettivi e programmare una eventuale gravidanza al fine di essere in grado di prendere una decisione consapevole basata sulla valutazione dei potenziali rischi.

Viaggi

Nei pazienti sintomatici devono essere sconsigliate le località ad altitudine elevata (>1500 m) o molto calde o umide; inoltre, la pianificazione di un viaggio deve essere discussa con il team sanitario. In generale, i voli aerei sono preferibili ai viaggi lunghi con altri mezzi di trasporto.

Disturbi del sonno

I pazienti con SC sintomatico soffrono spesso di disturbi respiratori correlati al sonno (apnea ostruttiva o centrale), che possono associarsi ad aumentata morbilità e mortalità[92].

- Un calo ponderale nei soggetti marcatamente in sovrappeso, l'astensione dal fumo e dall'alcool determinano una riduzione del rischio e sono pertanto raccomandati.

  Raccomandazione di classe I, livello di evidenza C

- Il trattamento con pressione positiva continua delle vie aeree deve essere preso in considerazione nei pazienti con evidenza di apnea ostruttiva del sonno alla polisonnografia[93].

  Raccomandazione di classe IIa, livello di evidenza C

Depressione e disturbi dell'umore

Nei pazienti con SC è stata riportata una prevalenza della depressione clinicamente significativa del 20%, percentuale che può risultare ancora più elevata nelle forme più avanzate di SC o qualora vengano impiegati strumenti diagnostici particolarmente sensibili. La depressione è associata ad aumentata morbilità e mortalità[94].

- Sebbene le evidenze sui sistemi di screening e di valutazione, nonché sull'efficacia degli interventi psicologici e farmacologici nel contesto dello SC siano limitate, nei pazienti con sintomi suggestivi deve essere preso in considerazione l'avvio di uno screening per la depressione e di un adeguato trattamento.

  Raccomandazione di classe IIa, livello di evidenza C

Prognosi

Nonostante la difficoltà dell'argomento, è importante che i pazienti comprendano quali siano i fattori prognostici più rilevanti. La consapevolezza dell'impatto che il trattamento ha sulla prognosi può motivarli ad aderire alle raccomandazioni terapeutiche. Una discussione congiunta con i familiari può essere di ausilio nel prendere decisioni informate e realizzabili in merito alla terapia ed alla pianificazione futura.

Terapia farmacologica

Obiettivi del trattamento dello scompenso cardiaco

Le finalità diagnostiche e terapeutiche per la cura dello SC non differiscono da quelle di una qualsiasi altra condizione medica, e cioè mirano al conseguimento di una riduzione della morbilità e della mortalità (Tabella 19). Tenuto conto dell'elevata mortalità associata allo SC, nei trial clinici è stata posta particolare attenzione a questo endpoint. Ciononostante, per alcuni pazienti, specialmente per quelli anziani, la capacità di condurre una vita autonoma, l'assenza di sintomatologia particolarmente fastidiosa e il non dover ricorrere all'ospedalizzazione rappresentano degli obiettivi di importanza talvolta pari al desiderio di vivere più a lungo possibile. La prevenzione della malattia coronarica e della sua progressione rimane una componente essenziale del trattamento. Numerosi RCT sullo SC hanno valutato pazienti con disfunzione sistolica documentata da valori di FE <34-40%, che costituiscono tuttavia un cut-off opinabile data la limitata evidenza disponibile nell'ambito dell'estesa popolazione con SC sintomatico e FE 40-50%.

La Figura 2 illustra una strategia terapeutica per l'impiego dei farmaci e dei dispositivi nei pazienti con SC sintomati-

Tabella 19. Obiettivi del trattamento dello scompenso cardiaco cronico.

1. Prognosi	Ridurre la mortalità
2. Morbilità	Alleviare i sintomi ed i segni
	Migliorare la qualità di vita
	Eliminare l'edema e la ritenzione idrica
	Aumentare la capacità di esercizio
	Ridurre l'affaticabilità e la dispnea
	Ridurre la necessità di ospedalizzazione
	Fornire l'assistenza di fine vita
3. Prevenzione	Comparsa di danno miocardico
	Progressione del danno miocardico
	Rimodellamento ventricolare
	Ricorrenza dei sintomi e sovraccarico di liquidi
	Ospedalizzazione

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.137.181.106 Sat, 12 Oct 2024, 05:32:30

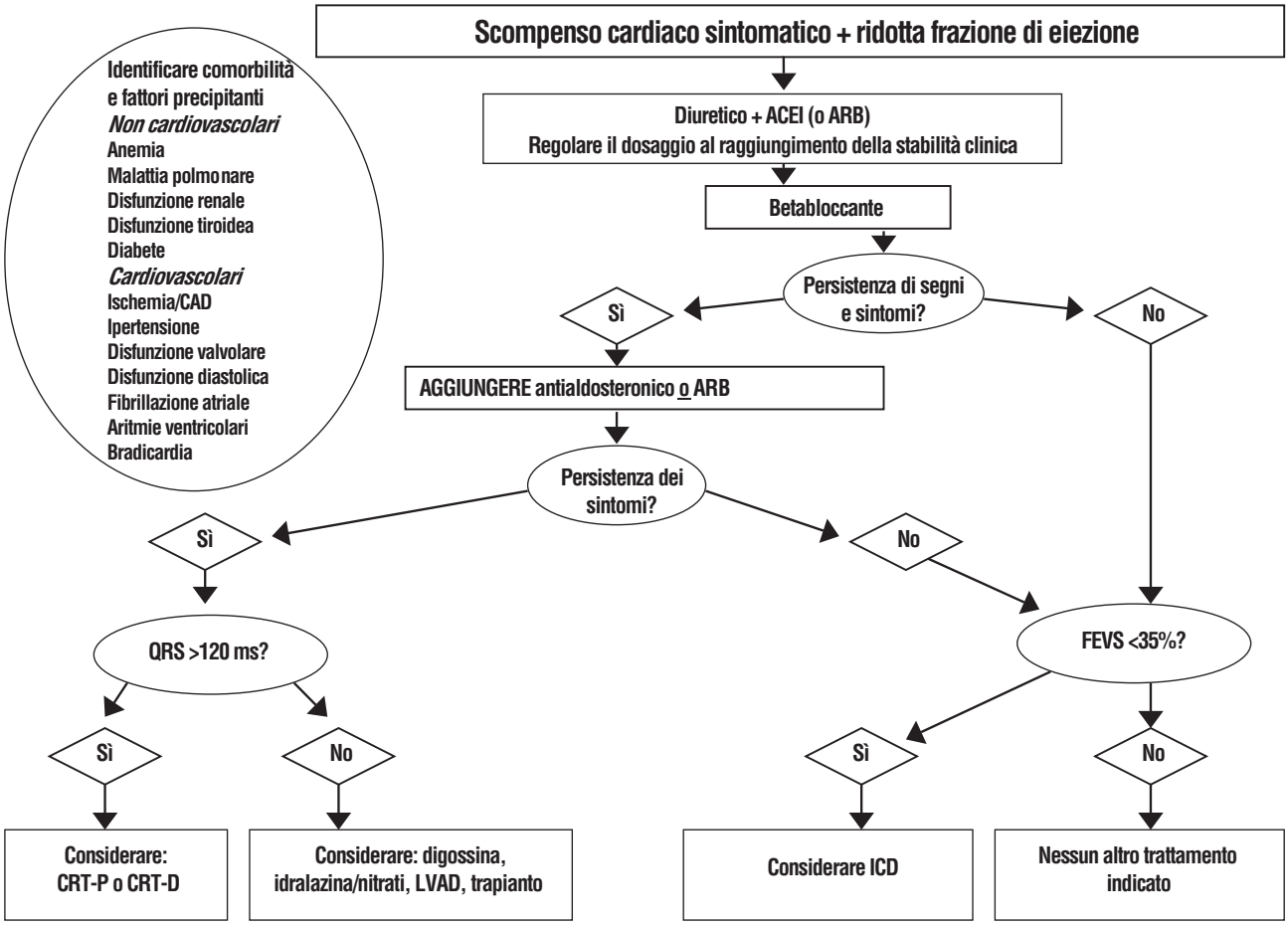

Figura 2. *Algoritmo terapeutico per i pazienti con scompenso cardiaco sintomatico e ridotta frazione di eiezione.*
ACEI = inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina; ARB = antagonisti recettoriali dell'angiotensina; CAD = coronaropatia; CRT-D = defibrillatore con funzione di resincronizzazione cardiaca; CRT-P = pacemaker con funzione di resincronizzazione cardiaca; FEVS = frazione di eiezione ventricolare sinistra; ICD = cardioverter-defibrillatore impiantabile; LVAD = dispositivi di assistenza ventricolare sinistra.

co e disfunzione sistolica. È basilare identificare ed esaminare l'opportuno trattamento delle più comuni comorbilità cardiovascolari e non cardiovascolari.

Inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina

In assenza di controindicazioni o intolleranza, gli ACE-inibitori devono essere somministrati in tutti i pazienti con SC sintomatico e FEVS ≤40%. Il trattamento con questi farmaci determina un miglioramento della funzione ventricolare e del senso di benessere, riduce la necessità di ospedalizzazione per aggravamento dello SC ed aumenta la sopravvivenza. Nei pazienti ospedalizzati, il trattamento con ACE-inibitori deve essere iniziato prima della dimissione.

Raccomandazione di classe I, livello di evidenza A

Evidenze chiave

- Due trial randomizzati controllati di riferimento (CONSENSUS e SOLVD-Treatment) hanno assegnato circa 2800 pazienti con SC sintomatico da lieve a severo a placebo od enalapril[95,96]. La maggior parte di essi riceveva anche diuretici o digossina, mentre solo meno del 10% dei pazienti in ciascun trial assumeva betabloccanti. Nel CONSENSUS, che ha arruolato pazienti con SC severo, il 53% era trattato con spironolattone.
- Entrambi questi studi hanno dimostrato che il trattamento con ACE-inibitori determina una riduzione della mortalità [riduzione del rischio relativo (RRR) 27% nel CONSENSUS e 16% nel SOLVD-Treatment]. Nel SOLVD-Treatment è stata osservata anche una RRR del 26% per quanto concerne le ospedalizzazioni dovute ad un aggravamento dello SC. Questi benefici erano *aggiuntivi* rispetto a quelli conseguiti con il trattamento standard.
- Nei pazienti con *SC lieve-moderato* (SOLVD-Treatment), la riduzione del rischio assoluto (RRA) di mortalità era del 4.5% pari ad un numero necessario da trattare (NNT) = 22 per prevenire un decesso (nell'arco di una media di 41 mesi). I valori corrispondenti per i pazienti con *SC severo* (CONSENSUS) erano RRA = 14.6% e NNT = 7 (nell'arco di una media di 6 mesi).
- Questi risultati trovano conferma in una metanalisi di RCT di dimensioni più piccole e di durata inferiore, che ha dimostrato una netta riduzione della mortalità *nell'arco di soli 3 mesi*. Questi studi hanno anche documentato un miglioramento della sintomatologia, della tolleranza all'esercizio, della qualità di vita e della capacità di esercizio in seguito alla somministrazione di ACE-inibitori[97].
- Nello studio ATLAS, 3164 pazienti con SC per lo più moderato-severo sono stati randomizzati a ricevere alte o basse

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.137.181.106 Sat, 12 Oct 2024, 05:32:30

dosi di lisinopril. Nel gruppo trattato con alte dosi rispetto a quello trattato con basse dosi, è stata riscontrata una RRR del 15% per quanto concerne il rischio di morte od ospedalizzazione[98].

- Ulteriori dati a supporto dell'impiego degli ACE-inibitori derivano da un RCT condotto su pazienti con ridotta FEVS ma senza sintomi di SC ("disfunzione sistolica ventricolare sinistra asintomatica") e da tre ampi trial di outcome, randomizzati e controllati con placebo (5966 pazienti complessivi) che hanno arruolato pazienti con SC, disfunzione sistolica ventricolare sinistra o entrambi dopo IM acuto[99]. Nel SOLVD-Treatment (che ha randomizzato 4228 pazienti con disfunzione sistolica ventricolare sinistra asintomatica) è stata osservata una RRR del 20% in termini di mortalità ed ospedalizzazioni per SC. I trial sull'IM, che hanno utilizzato il captopril (SAVE), il ramipril (AIRE) e il trandolapril (TRACE), hanno riportato una RRR di mortalità del 26% ed una RRR di mortalità od ospedalizzazioni per SC del 27%. Gli ACE-inibitori si sono anche dimostrati efficaci nel ridurre il rischio di IM nei pazienti con e senza SC, indipendentemente dai valori di FEVS.
- Talvolta gli ACE-inibitori possono danneggiare la funzionalità renale o provocare iperkaliemia, ipotensione sintomatica, tosse e più raramente angioedema. Questi farmaci devono essere somministrati unicamente in pazienti con adeguata funzione renale e normali concentrazioni di potassio sierico[99].

Pazienti per i quali è indicato il trattamento con ACE-inibitori

Le indicazioni si basano sulla tipologia di pazienti arruolati nei RCT:

- FEVS ≤40%, indipendentemente dalla sintomatologia.

Controindicazioni

- Storia di angioedema.
- Stenosi bilaterale dell'arteria renale.
- Valori di potassio sierico >5.0 mmol/l.
- Valori di creatinina sierica >220 μmol/l (~2.5 mg/dl).
- Stenosi aortica severa.

Modalità di impiego degli ACE-inibitori nello scompenso cardiaco (Tabella 20)

Avvio della terapia

- Controllare la funzionalità renale e gli elettroliti sierici.
- Controllare nuovamente la funzionalità renale e gli elettroliti sierici dopo 1-2 settimane dall'inizio del trattamento.

Incremento del dosaggio

- In assenza di deterioramento significativo della funzione renale o di iperkaliemia, un incremento del dosaggio deve essere preso in considerazione dopo 2-4 settimane. Ad 1 e 4 settimane dall'aumento posologico, deve essere controllata nuovamente la funzione renale e si deve procedere alla misurazione degli elettroliti. Qualora tollerato, si può prevedere un incremento più rapido del dosaggio nei pazienti ospedalizzati o comunque sotto stretta supervisione.
- In assenza delle complicanze sopramenzionate, mirare al raggiungimento della dose "target" dimostratasi efficace sulla base delle evidenze disponibili o della dose massima tollerata.
- Controllare nuovamente la funzione renale e gli elettroliti 1, 3 e 6 mesi dopo il raggiungimento della dose di mantenimento ed ogni 6 mesi successivamente.

Tabella 20. Dosaggi dei farmaci più frequentemente impiegati nello scompenso cardiaco.

	Dose iniziale (mg)	Dose target (mg)
ACE-inibitori		
Captopril	6.25 tid	50-100 tid
Enalapril	2.5 bid	10-20 bid
Lisinopril	2.5-5.0 die	20-35 die
Ramipril	2.5 die	5 bid
Trandolapril	0.5 die	4 die
ARB		
Candesartan	4 o 8 die	32 die
Valsartan	40 bid	160 bid
Antialdosteronici		
Eplerenone	25 die	50 die
Spironolattone	25 die	25-50 die
Betabloccanti		
Bisoprololo	1.25 die	10 die
Carvedilolo	3.125 bid	25-50 bid
Metoprololo succinato	12.5/25 die	200 die
Nebivololo	1.25 die	10 die

ACE = enzima di conversione dell'angiotensina; ARB = antagonisti recettoriali dell'angiotensina.

Potenziali effetti avversi

- **Deterioramento della funzione renale.** In seguito all'avvio del trattamento con ACE-inibitori è plausibile che si verifichi un modesto incremento dell'urea e della creatinina, da non ritenersi clinicamente rilevante a meno che non sia repentino e di notevole entità. Occorre accertarsi dell'interazione di eventuali agenti nefrotossici, come i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), e in caso di necessità si deve ridurre o interrompere la somministrazione di ACE-inibitori. Un aumento della creatinina del 50% rispetto al basale o sino a valori assoluti di 265 μmol/l (~3.0 mg/dl), o in ogni caso inferiori, è accettabile. Nell'evenienza di livelli di creatinina compresi tra >265 μmol/l (~3.0 mg/dl) e <310 μmol/l (~3.5 mg/dl), la dose dell'ACE-inibitore deve essere dimezzata ed occorre eseguire un attento monitoraggio degli indici ematochimici, mentre in presenza di concentrazioni ≥310 μmol/l (~3.5 mg/dl) il trattamento con ACE-inibitori deve essere interrotto immediatamente, procedendo ad attento monitoraggio dei parametri ematochimici.
- **Iperkaliemia.** Accertarsi se siano impiegati altri farmaci che possano determinare iperkaliemia, ad esempio gli integratori di potassio o i diuretici risparmiatori di potassio come l'amiloride, ed interromperne la somministrazione. Qualora i livelli di potassio siano >5.5 mmol/l, occorre dimezzare la dose dell'ACE-inibitore ed eseguire un attento monitoraggio dei parametri ematochimici, mentre nel caso di valori >6.0 mmo/l il trattamento con ACE-inibitori deve essere interrotto immediatamente, procedendo ad attento monitoraggio degli indici ematochimici.
- L'**ipotensione sintomatica** (ad es. senso di vertigine) si verifica frequentemente, ma migliora con il passare del tempo ed i pazienti devono essere rassicurati in tal senso. Prendere in considerazione di ridurre il dosaggio dei diuretici e de-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.137.181.106 Sat, 12 Oct 2024, 05:32:30

gli altri farmaci ipotensivi (ad eccezione degli ARB/betabloccanti/antialdosteronici). L'ipotensione *asintomatica* non richiede alcuna variazione della terapia.
- **Tosse.** Se il paziente sviluppa una tosse fastidiosa causata dal trattamento con ACE-inibitore, considerare la sostituzione dell'ACE-inibitore con un ARB.

Betabloccanti

In assenza di controindicazioni o intolleranza, tutti i pazienti con SC sintomatico e FEVS ≤40% devono essere sottoposti a trattamento betabloccante. Gli effetti del betablocco si traducono in un miglioramento della funzione ventricolare e del senso di benessere, in una riduzione del numero di ospedalizzazioni per aggravamento dello SC e in aumento della sopravvivenza. Laddove possibile, nei pazienti ospedalizzati il trattamento betabloccante deve essere iniziato prima della dimissione.

Raccomandazione di classe I, livello di evidenza A

Evidenze chiave
- I RCT condotti su pazienti affetti da SC hanno molto più spesso valutato gli effetti della terapia betabloccante rispetto a quella con ACE-inibitori[100-104].
- Tre studi di riferimento (CIBIS II, COPERNICUS e MERIT-HF) hanno randomizzato circa 9000 pazienti con SC severo a placebo o betabloccante (bisoprololo, carvedilolo e metoprololo succinato a rilascio controllato). Oltre il 90% dei pazienti assumeva anche un ACE-inibitore o un ARB; la maggior parte era trattato con diuretici e più della metà con digossina.
- Tutti e tre i trial hanno dimostrato che i betabloccanti determinano una riduzione della mortalità (RRR ~34% in tutti e tre gli studi) e della necessità di ospedalizzazione per aggravamento dello SC (RRR 28-36%) ad 1 anno dall'inizio della terapia. Nel COPERNICUS e nel MERIT-HF è stato altresì documentato un miglioramento del senso di benessere riportato dai pazienti. Questi benefici erano *aggiuntivi* rispetto a quelli conseguiti con il trattamento standard, comprensivo di ACE-inibitori.
- Nei pazienti con *SC lieve-moderato* (CIBIS II e MERIT-HF) la RRA di mortalità (dopo 1 anno di trattamento) era del 4.3% pari ad un NNT = 23 (per prevenire un decesso ad 1 anno), mentre nei pazienti con *SC severo* (COPERNICUS) i valori corrispondenti erano RRA = 7.1% e NNT = 14.
- Questi risultati sono corroborati da un altro studio randomizzato controllato con placebo (SENIORS), che ha arruolato 2128 pazienti anziani (≥70 anni), di cui il 36% con FEVS >35%. Il trattamento con nebivololo ha comportato una RRA del 14% dell'endpoint primario combinato di morte per tutte le cause e necessità di ospedalizzazione per cause cardiovascolari[105].
- I risultati di questi trial sono altresì supportati da una serie di studi precedenti che hanno valutato il carvedilolo (US Carvedilol Studies), da una metanalisi di studi di piccole dimensioni sull'impiego dei betabloccanti e da un RCT di confronto con placebo condotto su 1959 pazienti postinfartuati con FEVS ≤40%, che ha evidenziato una RRR di mortalità nel gruppo randomizzato a carvedilolo del 23% ad un follow-up medio di 1.3 anni[103].
- Un ampio RCT (BEST) che ha impiegato il bucindololo, un betabloccante che possiede proprietà in parte agonista, non ha dimostrato una significativa riduzione della mortalità, sebbene i risultati fossero complessivamente in linea con quelli degli altri studi[106].
- Un altro RCT, il COMET, ha riportato un incremento della sopravvivenza nel gruppo randomizzato a carvedilolo rispetto al gruppo assegnato a metoprololo tartrato a breve durata d'azione (differente dalla formulazione di metoprololo succinato a lunga durata d'azione impiegata nel MERIT-HF)[107].
- I betabloccanti devono essere generalmente somministrati in tutti i pazienti stabili, mentre in quelli con SC di recente insorgenza la terapia betabloccante deve essere avviata unicamente in ospedale e sotto stretto controllo. In quest'ultima categoria di pazienti, tuttavia, il trattamento iniziale con betabloccanti si è dimostrato sicuro nello studio COPERNICUS.
- Nei pazienti ricoverati per un aggravamento dello SC può essere necessario ridurre il dosaggio dei betabloccanti. In caso di severità del quadro clinico, valutare l'opportunità di sospendere temporaneamente il trattamento, che dovrà successivamente essere ripristinato con somministrazioni a basse dosi seguite da incrementi posologici progressivi non appena le condizioni cliniche del paziente lo consentano, preferibilmente prima della dimissione.

Pazienti per i quali è indicato il trattamento con betabloccanti

Le indicazioni si basano sulla tipologia di pazienti arruolati nei RCT:
- FEVS ≤40%.
- Sintomatologia da lieve a severa (classe NYHA II-IV); la terapia betabloccante è indicata anche nei pazienti postinfartuati con disfunzione sistolica ventricolare sinistra sintomatica.
- In presenza di dosaggio ottimale di ACE-inibitore e/o ARB (e, quando indicato, antialdosteronico).
- I pazienti devono essere clinicamente stabili (ad es. non somministrare in caso di recente variazione della posologia del diuretico). Nei casi di SC di recente insorgenza può essere indicato iniziare la terapia betabloccante in predimissione sotto attento controllo, a condizione che il paziente sia risultato responsivo ad altri trattamenti, non sia dipendente da inotropi positivi in infusione endovenosa e possa essere posto sotto osservazione in ospedale per almeno 24h dopo l'inizio della terapia betabloccante.

Controindicazioni
- Asma bronchiale (il riscontro di BPCO non costituisce una controindicazione).
- Blocco atrioventricolare di secondo o terzo grado, malattia del nodo del seno (in assenza di pacemaker permanente), bradicardia sinusale (<50 b/min).

Modalità di impiego dei betabloccanti nello scompenso cardiaco (Tabella 20)

Avvio della terapia
- *Dose iniziale:* bisoprololo 1.25 mg/die, carvedilolo 3.125-6.25 mg bid, metoprololo a rilascio controllato/prolungato 12.5-25 mg/die o nebivololo 1.25 mg/die somministrato ambulatoriamente sotto supervisione.
- La terapia betabloccante può essere iniziata prima della dimissione, con la dovuta cautela, nei pazienti con SC di recente insorgenza.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.137.181.106 Sat, 12 Oct 2024, 05:32:30

INCREMENTO DEL DOSAGGIO

- Visita ambulatoriale ogni 2-4 settimane per incrementare il dosaggio del betabloccante (alcuni pazienti possono necessitare di incrementi più graduali). Il dosaggio non deve essere variato se si riscontrano segni di aggravamento dello SC, ipotensione sintomatica (ad es. senso di vertigine) o marcata bradicardia (frequenza pulsatoria <50/min).
- In assenza delle complicanze sopramenzionate, la dose di betabloccante deve essere raddoppiata ad ogni visita ambulatoriale fino al raggiungimento della dose "target" dimostratasi efficace sulla base delle evidenze disponibili – bisoprololo 10 mg/die, carvedilolo 25-50 mg bid, metoprololo a rilascio controllato/prolungato 200 mg/die o nebivololo 10 mg/die – o della dose massima tollerata.

POTENZIALI EFFETTI AVVERSI

- L'**ipotensione sintomatica** spesso migliora con il passare del tempo; considerare l'opportunità di ridurre il dosaggio degli altri farmaci ipotensivi (ad eccezione di ACE-inibitori/ARB), come i diuretici ed i nitrati. L'ipotensione *asintomatica* non richiede alcuna variazione della terapia.
- **Aggravamento dello SC.** Aumentare il dosaggio del diuretico (il più delle volte si tratta di una necessità solo temporanea) e possibilmente continuare la terapia betabloccante (spesso a dosi più basse).
- **Marcata bradicardia.** Eseguire un ECG (o un monitoraggio ambulatoriale quando indicato) per escludere la presenza di blocco atrioventricolare. Prendere in considerazione di sospendere eventuali glicosidi digitalici. Può essere necessario ridurre la dose di betabloccante o interrompere il trattamento.

Antialdosteronici

In assenza di controindicazioni o intolleranza, l'aggiunta di un antialdosteronico a basse dosi deve essere tenuta in considerazione in tutti i pazienti con FEVS ≤35% e SC sintomatico severo, vale a dire in classe NYHA III-IV, che non presentino iperkaliemia o disfunzione renale significativa. Gli antialdosteronici, quando somministrati in associazione alla terapia di base anche con ACE-inibitori, contribuiscono alla riduzione del numero di ospedalizzazioni per aggravamento dello SC e ad un aumento della sopravvivenza. Nei pazienti ospedalizzati che rispondono a questi criteri, il trattamento con antialdosteronici deve essere iniziato prima della dimissione.

Raccomandazione di classe I, livello di evidenza B

Evidenze chiave

- Esiste un solo RCT di ampie dimensioni (RALES), condotto su pazienti con SC severo, che ha valutato gli effetti dell'antialdosteronico spironolattone[108].
- Nel RALES, 1663 pazienti con FEVS ≤35% in classe funzionale NYHA III (in classe NYHA IV nei precedenti 6 mesi) sono stati randomizzati a ricevere placebo o spironolattone 25-50 mg/die in associazione alla terapia standard comprensiva di diuretico, ACE-inibitore (95%) e digossina (74%). All'epoca della realizzazione di questo studio, l'impiego dei betabloccanti per il trattamento dello SC non era ancora molto diffuso e solo l'11% dei pazienti risultava in trattamento con questi farmaci.
- Il trattamento con spironolattone ha determinato una RRR di mortalità del 30% e una RRR di nuove ospedalizzazioni per aggravamento dello SC del 35% nell'arco di un periodo di 2 anni dall'inizio della terapia. Lo spironolattone ha comportato inoltre un miglioramento della classe NYHA. Questi benefici erano *aggiuntivi* rispetto a quelli conseguiti con il trattamento standard, comprensivo di ACE-inibitori.
- Nei pazienti con *SC severo* la RRA di mortalità era dell'11.4% (a 2 anni dall'inizio del trattamento) pari ad un NNT = 9 (per prevenire un decesso a 2 anni).
- Questi risultati sono confermati da un altro RCT (EPHESUS), che ha arruolato 6632 pazienti con IM acuto nei precedenti 3-14 giorni e con FEVS ≤40%, SC o diabete[109]. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere placebo od eplerenone 25-50 g/die in associazione alla terapia standard comprensiva di ACE-inibitore/ARB (87%) e betabloccante (75%). Il trattamento con eplerenone ha determinato una RRR di mortalità del 15%.
- Sia lo spironolattone che l'eplerenone possono provocare iperkaliemia e deterioramento della funzionalità renale che, sebbene di raro riscontro nei RCT, possono invece verificarsi molto più frequentemente nella pratica clinica quotidiana, specie nei pazienti anziani. Entrambi questi farmaci, quindi, devono essere impiegati in pazienti con adeguata funzione renale e normali livelli di potassio sierico, richiedendo necessariamente un monitoraggio seriato degli elettroliti e della funzione renale[110].
- Lo spironolattone può causare anche dolore toracico e ginecomastia (10% rispetto al gruppo placebo nel RALES), effetti collaterali che si verificano invece raramente con l'eplerenone. Oltre a trovare indicazione nella profilassi post-infarto, l'indicazione principale per l'impiego dell'eplerenone è nei pazienti di sesso maschile con ginecomastia indotta dallo spironolattone.

Pazienti per i quali è indicato il trattamento con antialdosteronici

Le indicazioni si basano sulla tipologia di pazienti arruolati nei RCT:

- FEVS ≤35%.
- Sintomatologia moderata-severa (classe NYHA III-IV).
- In presenza di dosaggio ottimale di betabloccante e ACE-inibitore o ARB (ma non di ACE-inibitore associato ad ARB).

Controindicazioni

- Valori di potassio sierico >5.0 mmol/l.
- Valori di creatinina sierica >220 μmol/l (~2.5 mg/dl).
- Concomitante assunzione di diuretici risparmiatori di potassio o supplementazioni di potassio.
- Combinazione di ACE-inibitore ed ARB.

Modalità di impiego dello spironolattone (o dell'eplerenone) nello scompenso cardiaco (Tabella 20)

AVVIO DELLA TERAPIA CON SPIRONOLATTONE (O EPLERENONE)

- Controllare la funzione renale e gli elettroliti sierici.
- *Dose iniziale:* spironolattone 25 mg/die (o eplerenone 25 mg/die).
- Controllare nuovamente la funzione renale e gli elettroliti sierici dopo 1 e 4 settimane di trattamento.

INCREMENTO DEL DOSAGGIO

- Considerare di incrementare il dosaggio dopo 4-8 settimane a condizione che il paziente non presenti un deterioramento della funzione renale e iperkaliemia. Controllare

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.137.181.106 Sat, 12 Oct 2024, 05:32:30

nuovamente la funzione renale e gli elettroliti sierici dopo 1 e 4 settimane dall'aumento della posologia.
- In assenza delle complicanze sopramenzionate, mirare al raggiungimento della dose "target" dimostratasi efficace sulla base delle evidenze disponibili – spironolattone 50 mg/die o eplerenone 50 mg/die – o della dose massima tollerata.
- Controllare nuovamente la funzione renale e gli elettroliti sierici 1, 2, 3 e 6 mesi dopo il raggiungimento della dose di mantenimento e ogni 6 mesi successivamente.

POTENZIALI EFFETTI AVVERSI
- **Iperkaliemia.** In presenza di valori di potassio >5.5 mmol/l dimezzare la dose di spironolattone (o eplerenone), ad esempio fino a 25 mg a giorni alterni, e monitorare accuratamente i parametri ematochimici. In presenza di valori di potassio >6.0 mmol/l sospendere immediatamente il trattamento con spironolattone (o eplerenone) e monitorare accuratamente gli indici ematochimici; può essere necessario uno specifico trattamento per l'iperkaliemia.
- **Deterioramento della funzione renale.** In presenza di valori di creatinina >220 μmol/l (~2.5 mg/dl) dimezzare la dose di spironolattone (o eplerenone), ad esempio fino a 25 mg a giorni alterni, e monitorare accuratamente i parametri ematochimici. In presenza di valori di creatinina >310 μmol/l (~3.5 mg/dl) sospendere immediatamente il trattamento con spironolattone (o eplerenone) e monitorare accuratamente i parametri ematochimici; può essere necessario uno specifico trattamento per la disfunzione renale.
- **Mastalgia e/o ginecomastia.** Sostituire lo spironolattone con l'eplerenone.

Antagonisti recettoriali dell'angiotensina

In assenza di controindicazioni o intolleranza, gli ARB sono raccomandati in tutti i pazienti affetti da SC con FEVS ≤40% e persistente sintomatologia nonostante terapia ottimale con ACE-inibitori e betabloccanti, a condizione che non ricevano anche antialdosteronici. Il trattamento con ARB determina un miglioramento della funzione ventricolare e del senso di benessere così come una riduzione della necessità di ospedalizzazione per aggravamento dello SC.

Raccomandazione di classe I, livello di evidenza A

Il trattamento con ARB riduce la mortalità cardiovascolare.

Raccomandazione di classe IIa, livello di evidenza B

- Gli ARB sono raccomandati nei pazienti intolleranti agli ACE-inibitori, nei quali si sono dimostrati in grado di ridurre il rischio di morte per cause cardiovascolari e la necessità di ricovero per aggravamento dello SC. Nei pazienti ospedalizzati, il trattamento con ARB deve essere instaurato prima della dimissione.

Raccomandazione di classe I, livello di evidenza B

Evidenze chiave
- Due RCT di riferimento vs placebo (Val-HeFT e CHARM-Added) hanno randomizzato ~7600 pazienti con SC severo a ricevere placebo o un ARB (valsartan o candesartan) in associazione ad un ACE-inibitore (93% dei pazienti nel Val-HeFT e 100% dei pazienti nel CHARM-Added)[111,112]. Inoltre, il 35% dei pazienti nel Val-HeFT e il 55% nel CHARM-Added erano anche trattati con betabloccanti; il 5% dei pazienti nel Val-HeFT e il 17% nel CHARM-Added ricevevano spironolattone.
- Entrambi gli studi hanno dimostrato che il trattamento con ARB determina una riduzione del rischio di ospedalizzazione per aggravamento dello SC (RRR 24% nel Val-HeFT e 17% nel CHARM-Added) ma non del rischio di ospedalizzazione per tutte le cause. Nel CHARM-Added è stata riportata una RRR del rischio di morte cardiovascolare del 16% nel gruppo trattato con candesartan. Questi benefici erano *aggiuntivi* rispetto a quelli conseguiti con il trattamento standard, comprensivo di diuretici, digossina, ACE-inibitori e betabloccanti.
- Nei pazienti con *SC lieve-moderato*, la RRA dell'endpoint primario combinato di morbilità-mortalità è risultata del 4.4% pari ad un NNT = 23 nel CHARM-Added (per prevenire un decesso a 41 mesi). Nel Val-HeFT i valori corrispondenti erano RRA = 3.3% e NNT = 30 (per prevenire un decesso a 23 mesi).
- Gli studi CHARM e il Val-HeFT hanno anche evidenziato che gli ARB determinano un miglioramento della sintomatologia e della qualità di vita. Altri studi hanno anche documentato un miglioramento della capacità di esercizio.
- Il CHARM-Alternative è uno RCT di confronto con placebo condotto su 2028 pazienti con FEVS ≤40% intolleranti agli ACE-inibitori, sottoposti alla somministrazione di candesartan[113]. Il trattamento con candesartan ha comportato una RRR della mortalità cardiovascolare e di nuove ospedalizzazioni per aggravamento dello SC del 23% (RRA = 7%, NNT = 14 a 34 mesi di follow-up).
- Un'ulteriore conferma dell'efficacia degli ARB proviene dallo studio VALIANT[114], un RCT condotto su 14 703 pazienti postinfartuati affetti da SC, disfunzione sistolica ventricolare sinistra o entrambi, randomizzati a ricevere captopril, valsartan o la loro associazione. Il valsartan si è dimostrato non inferiore all'ACE-inibitore. Un trial simile condotto con losartan (OPTIMAAL) non è riuscito a documentare la non inferiorità dell'ARB rispetto al captopril[115,116].

Pazienti per i quali è indicato il trattamento con antagonisti recettoriali dell'angiotensina

Le indicazioni si basano sulla tipologia di pazienti arruolati nei RCT:
- FEVS ≤40% e sia
- come alternativa terapeutica nei pazienti con sintomatologia da lieve a severa (classe NYHA II-IV), intolleranti agli ACE-inibitori
- che nei pazienti con sintomatologia persistente (classe NYHA II-IV), nonostante terapia ottimale con ACE-inibitori e betabloccanti.
- Gli ARB possono provocare un deterioramento della funzione renale, iperkaliemia ed ipotensione sintomatica con un'incidenza analoga a quella degli ACE-inibitori. Non inducono tosse.

Controindicazioni
- Come per gli ACE-inibitori, ad eccezione dell'angioedema.
- Pazienti in terapia d'associazione con ACE-inibitore e antialdosteronico.
- Gli ARB devono essere somministrati unicamente nei pazienti con adeguata funzione renale e normali livelli di potassio sierico; è indispensabile eseguire un monitoraggio seriato degli elettroliti sierici e della funzione renale, soprattutto se l'ARB è associato ad un ACE-inibitore.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.137.181.106 Sat, 12 Oct 2024, 05:32:30

Modalità di impiego degli antagonisti recettoriali dell'angiotensina nello scompenso cardiaco (Tabella 20)

AVVIO DELLA TERAPIA

- Controllare la funzione renale e gli elettroliti sierici.
- *Dose iniziale:* sia candesartan 4-8 mg/die che valsartan 40 mg bid.
- Controllare nuovamente la funzione renale e gli elettroliti sierici dopo 1 mese di trattamento.

INCREMENTO DEL DOSAGGIO

- Considerare di incrementare il dosaggio dopo 2-4 settimane, a condizione che il paziente non presenti un deterioramento della funzione renale e iperkaliemia. Controllare nuovamente la funzione renale e gli elettroliti sierici dopo 1 e 4 settimane dall'aumento della posologia.
- In assenza delle complicanze sopramenzionate, mirare al raggiungimento della dose "target" dimostratasi efficace sulla base delle evidenze disponibili – candesartan 32 mg/die o valsartan 160 mg bid – o della dose massima tollerata.
- Controllare nuovamente la funzione renale e gli elettroliti sierici 1, 3 e 6 mesi dopo il raggiungimento della dose di mantenimento e ogni 6 mesi successivamente.

POTENZIALI EFFETTI AVVERSI

- Come per gli ACE-inibitori, ad eccezione della tosse.

Idralazina ed isosorbide dinitrato

In caso di intolleranza agli ACE-inibitori e agli ARB, nei pazienti sintomatici con FEVS ≤40% può essere impiegata *in alternativa* l'associazione idralazina+isosorbide dinitrato (H-ISDN). Tale associazione può essere impiegata come terapia *aggiunta* nei pazienti con persistente sintomatologia nonostante trattamento ottimale con ACE-inibitori, betabloccanti e un ARB o un antialdosteronico al fine di ridurre la mortalità.

Raccomandazione di classe IIa, livello di evidenza B

L'associazione H-ISDN riduce la necessità di ospedalizzazione per aggravamento dello SC.

Raccomandazione di classe IIa, livello di evidenza B

L'associazione H-ISDN determina un miglioramento della funzione ventricolare e della capacità di esercizio.

Raccomandazione di classe IIa, livello di evidenza A

Evidenze chiave

- Esistono due RCT vs placebo (V-HeFT I e A-HeFT) ed un RCT vs farmaco attivo (V-HeFT II) che hanno valutato l'associazione H-ISDN[117-119].
- Nel V-HeFT I, 642 maschi sono stati randomizzati a ricevere placebo, prazosina o H-ISDN in aggiunta a diuretico e digossina. Nessun paziente era in trattamento con ACE-inibitori o betabloccanti. La mortalità è risultata simile nei gruppi che ricevevano placebo o prazosina, mentre nel gruppo trattato con H-ISDN è stata osservato un "trend" verso una riduzione della mortalità per tutte le cause durante l'intero periodo di follow-up (media 2.3 anni) (RRR 22%; RRA 5.3%; NNT = 19). Rispetto al gruppo placebo, i pazienti trattati con H-ISDN hanno mostrato un miglioramento della capacità di esercizio e della FEVS.
- Nell'A-HeFT, 1050 pazienti afro-americani di ambo i sessi in classe NYHA III-IV sono stati randomizzati a ricevere placebo o H-ISDN in aggiunta a diuretico (90%), digossina (60%), ACE-inibitore (70%), ARB (17%), betabloccante (74%) e spironolattone (39%). Lo studio è stato interrotto anticipatamente a 10 mesi di follow-up per i significativi benefici mostrati in termini di riduzione della mortalità (RRR 43%; RRA 4.0%; NNT = 25). La combinazione H-ISDN ha altresì determinato una riduzione del rischio di ospedalizzazione per SC (RRR 33%) ed un miglioramento della qualità di vita.
- Nel V-HeFT II, 804 maschi, prevalentemente in classe NYHA II-III, sono stati randomizzati a ricevere enalapril o H-ISDN in aggiunta a diuretico e digossina. Nessun paziente era in trattamento con betabloccanti. Nel gruppo H-ISDN è stato riscontrato un "trend" verso un incremento della mortalità per tutte le cause durante l'intero periodo di follow-up (media 2.5 anni) (aumento del rischio relativo pari al 28%).
- In questi studi, gli effetti sfavorevoli osservati più frequentemente con l'associazione H-ISDN sono stati emicrania, vertigini/ipotensione e nausea. Importanti artralgie tali da richiedere la sospensione o la riduzione posologica di H-ISDN si sono sviluppate in circa il 5-10% dei casi nel V-HeFT I e II, mentre un aumento considerevole degli anticorpi antinucleo è stato riscontrato nel 2-3% dei pazienti (ma con rari casi di sindrome simil-lupica).

Pazienti per i quali è indicato il trattamento con idralazina e isosorbide dinitrato

Le indicazioni si basano sulla tipologia di pazienti arruolati nei RCT:

- In alternativa ad ACE-inibitore/ARB in presenza di intolleranza ad entrambi questi tipi di farmaci.
- Come terapia aggiuntiva agli ACE-inibitori quando gli ARB o gli antialdosteronici non sono tollerati.
- Le evidenze più consistenti riguardano i pazienti di origine afro-americana.

Controindicazioni

- Ipotensione sintomatica.
- Sindrome lupica.
- Insufficienza renale severa (può essere necessaria una riduzione posologica).

Modalità di impiego di idralazina ed isosorbide dinitrato nello scompenso cardiaco

AVVIO DELLA TERAPIA

- *Dose iniziale:* idralazina 37.5 mg e ISDN 20 mg tid.

INCREMENTO DEL DOSAGGIO

- Considerare di incrementare il dosaggio dopo 2-4 settimane, a condizione che il paziente non presenti ipotensione sintomatica.
- Mirare possibilmente al raggiungimento della dose "target" dimostratasi efficace sulla base delle evidenze disponibili – idralazina 75 mg e ISDN 40 mg tid – o della dose massima tollerata.

POTENZIALI EFFETTI AVVERSI

- L'ipotensione sintomatica (ad es. senso di vertigine) spesso migliora con il passare del tempo; considerare l'opportunità di ridurre il dosaggio degli altri farmaci ipotensivi (ad eccezione di ACE-inibitori/ARB/betabloccanti/antialdostero-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.137.181.106 Sat, 12 Oct 2024, 05:32:30

nici). L'ipotensione asintomatica non richiede alcuna variazione della terapia.
- In caso di artralgia/mialgia, dolore o gonfiore alle giunture, pericardite/pleurite, rash cutaneo o febbre, considerare l'evenienza di sindrome simil-lupica indotta dal farmaco; verificare la presenza di anticorpi antinucleo e sospendere il trattamento con H-ISDN.

Digossina

Nei pazienti con SC sintomatico e FA, la digossina può essere usata per normalizzare la frequenza ventricolare. Nei pazienti con FA e FEVS ≤40%, deve essere impiegata per il controllo della frequenza cardiaca in associazione ai betabloccanti o prima della loro somministrazione.

Raccomandazione di classe I, livello di evidenza C

Nei pazienti in ritmo sinusale con SC sintomatico e FEVS ≤40%, il trattamento con digossina (in aggiunta ad un ACE-inibitore) comporta un miglioramento della funzione ventricolare e del senso di benessere, riduce la necessità di ospedalizzazione per aggravamento dello SC, ma non esercita alcun effetto sulla sopravvivenza.

Raccomandazione di classe IIa, livello di evidenza B

Evidenze chiave

La digossina nei pazienti con SC e FA
- Nei pazienti con FA ad alta elevata risposta ventricolare, la digossina risulta utile per il controllo iniziale della frequenza ventricolare e può essere tenuta in considerazione nei pazienti con SC che devono ancora essere sottoposti a trattamento con betabloccanti.
- Nel lungo termine, nei pazienti con FEVS ≤40%, il trattamento di scelta per ottenere un'adeguata frequenza ventricolare (e per conseguire benefici clinici aggiuntivi) è rappresentato dalla terapia betabloccante, da sola o in combinazione con digossina.
- Se da un lato la digossina da sola è efficace nel controllo della frequenza ventricolare a riposo (valori "target" <80 b/min), dall'altro solitamente non è in grado di produrre un adeguato controllo della frequenza ventricolare durante esercizio (valori "target" ≤110-120 b/min).
- Nei pazienti con FEVS >40% possono essere impiegati il verapamil o il diltiazem da soli o in associazione con la digossina al fine di normalizzare la frequenza ventricolare.

La digossina nei pazienti con SC e FEVS ≤40% in ritmo sinusale
- È stato condotto un ampio RCT di outcome prospettico con digossina che ha arruolato pazienti con SC sintomatico e ridotta FEVS.
- Nel DIG trial, 6800 pazienti con FEVS ≤45% in classe NYHA II-IV sono stati randomizzati a ricevere placebo o digossina (0.25 mg/die) associata a diuretico o ACE-inibitore. Questo studio è stato realizzato quando l'impiego dei betabloccanti per il trattamento dello SC non era ancora molto diffuso[120].
- Il trattamento con digossina non ha esercitato alcuna influenza sulla mortalità per tutte le cause ma ha determinato una RRR di ospedalizzazioni per aggravamento dello SC del 28% a 3 anni. La RRA era del 7.9% pari ad un NNT = 13 (per prevenire un decesso a 3 anni).
- Questi risultati sono corroborati da una metanalisi[121] ma non sono completamente supportati dai dati del DIG trial, dove non è stato riportato né un miglioramento della qualità di vita[122] né alcun beneficio nei pazienti con SC e FE conservata.
- La digossina può provocare aritmie ventricolari ed atriali, specie in presenza di iperkaliemia, e ciò rende assolutamente necessario un monitoraggio seriato degli elettroliti sierici e della funzione renale.

Pazienti con scompenso cardiaco per i quali è indicato il trattamento con digossina

Le indicazioni si basano sulla tipologia di pazienti arruolati nei RCT:

Fibrillazione atriale
- Frequenza ventricolare a riposo >80 b/min e durante esercizio >110-120 b/min.

Ritmo sinusale
- Disfunzione sistolica ventricolare sinistra (FEVS ≤40%).
- Sintomatologia da lieve a severa (classe NYHA II-IV).
- Quando indicato, dosaggio ottimale di ACE-inibitori e/o ARB, betabloccanti e antialdosteronici.

Controindicazioni

- Blocco atrioventricolare di secondo o terzo grado (in assenza di pacemaker permanente); porre attenzione nel caso di sospetta malattia del nodo del seno.
- Sindrome da preeccitazione.
- Precedente manifestazione di intolleranza alla digossina.

Modalità di impiego della digossina nello scompenso cardiaco

Avvio della terapia
- *Dose iniziale:* generalmente, nei pazienti stabili in ritmo sinusale, non è necessaria alcuna dose di carico. Negli adulti con funzione renale conservata viene solitamente somministrata un'unica dose giornaliera di mantenimento di 0.25 mg, mentre nei pazienti anziani e in quelli con alterata funzione renale deve essere impiegato un dosaggio inferiore pari a 0.125 o 0.0625 mg/die.
- Nei pazienti con funzione renale conservata in terapia cronica, occorre procedere precocemente alla determinazione della digossinemia, mentre nei pazienti che presentano un'alterata funzione renale il raggiungimento dello "steady state" può richiedere più tempo.
- Non esistono dati a supporto della misurazione sistematica dei livelli di digossinemia ai fini di un miglioramento dell'outcome. I livelli terapeutici di concentrazione sierica devono essere compresi tra 0.6 e 1.2 ng/ml, inferiori a quelli raccomandati in precedenza.
- Alcuni farmaci possono indurre un aumento dei livelli plasmatici di digossina (amiodarone, diltiazem, verapamil, alcuni antibiotici, quinidina).

Potenziali effetti avversi
- Blocco seno-atriale e atrioventricolare.
- Aritmie ventricolari ed atriali, specie in presenza di iperkaliemia [i frammenti anticorpali specifici (Fab) per la digossina devono essere presi in considerazione nel caso di aritmie ventricolari dovute a tossicità da digossina].
- I segni di tossicità da digossina comprendono: stato confusionale, nausea, anoressia e disturbi visivi con alterazione del senso cromatico.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.137.181.106 Sat, 12 Oct 2024, 05:32:30

Diuretici (Tabella 21)
I diuretici sono raccomandati nei pazienti affetti da SC con segni e sintomi di congestione.

Raccomandazione di classe I, livello di evidenza B

Punti chiave
- I diuretici alleviano i sintomi ed i segni di congestione polmonare o venosa sistemica nei pazienti con SC[123].
- Nei pazienti con SC lieve, i diuretici provocano l'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone e devono essere somministrati in associazione ad ACE-inibitori/ARB.
- Il dosaggio deve essere individualizzato sulla base delle necessità di ciascun paziente e richiede attento monitoraggio clinico.
- In linea generale, nello SC moderato-severo devono essere impiegati i diuretici dell'ansa.
- I diuretici tiazidici possono essere somministrati in associazione con i diuretici dell'ansa nei casi di edema persistente, ponendo particolare attenzione per il rischio di disidratazione, ipovolemia, iponatriemia e ipokaliemia.
- In corsi di terapia diuretica è assolutamente necessario monitorare i valori di potassiemia, sodiemia e creatininemia.

Diuretici e ACE-inibitori/ARB/antialdosteronici
- Una condizione di ipovolemia o iponatriemia secondaria a diuresi eccessiva può comportare un aumentato rischio di ipotensione e disfunzione renale nei pazienti in trattamento con ACE-inibitori/ARB.
- Quando gli ACE-inibitori/ARB/antialdosteronici vengono somministrati in associazione al diuretico, non è necessario ricorrere a supplementazioni di potassio.
- Quando i diuretici risparmiatori di potassio, compresi gli antialdosteronici, sono somministrati congiuntamente agli ACE-inibitori/ARB, si può verificare una grave iperkaliemia. I diuretici risparmiatori di potassio non antialdosteronici devono essere evitati. La combinazione di un antialdosteronico con un ACE-inibitore/ARB deve essere impiegata unicamente sotto stretta supervisione.

Modalità di impiego dei diuretici nello scompenso cardiaco
Avvio della terapia
- Controllare la funzione renale e gli elettroliti sierici.
- Nella maggior parte dei pazienti vengono prescritti i diuretici dell'ansa in quanto, rispetto ai diuretici tiazidici, sono più efficaci nell'indurre una rapida diuresi e natriuresi.

Dosaggio dei diuretici (Tabella 22)
- Somministrare a basse dosi con graduale incremento della posologia fino a quando non si riscontri un miglioramento clinico dei sintomi e segni di congestione.
- È necessario un aggiustamento del dosaggio, soprattutto dopo il raggiungimento del peso secco, al fine di preveni-

Tabella 21. Considerazioni pratiche per il trattamento dello scompenso cardiaco con diuretici dell'ansa.

Problema	Intervento consigliato
Ipokaliemia/ipomagnesiemia	Aumentare il dosaggio di ACE-inibitori/ARB Aggiungere un antialdosteronico Supplementazioni di potassio Supplementazioni di magnesio
Iponatriemia	Restrizione idrica Sospendere il diuretico tiazidico o sostituirlo con un diuretico dell'ansa se possibile Ridurre il dosaggio/sospendere i diuretici dell'ansa se possibile Considerare un antagonista del recettore dell'AVP, ad es. tolvaptan, se possibile Supporto inotropo per via endovenosa Considerare l'ultrafiltrazione
Iperuricemia/gotta	Considerare l'allopurinolo Per la gotta sintomatica, utilizzare la colchicina per alleviare il dolore Non utilizzare FANS
Ipovolemia/disidratazione	Valutazione della volemia Considerare una riduzione del dosaggio del diuretico
Risposta inadeguata o resistenza ai diuretici	Controllare compliance e introito idrico Aumentare il dosaggio del diuretico Considerare di sostituire la furosemide con la bumetanide o la torasemide Aggiungere un antialdosteronico Associare un diuretico dell'ansa a tiazidico/metolazone Somministrare i diuretici dell'ansa 2 volte al giorno o a stomaco vuoto Considerare l'infusione endovenosa di diuretici dell'ansa a breve termine
Insufficienza renale (marcato aumento di urea/azotemia e/o creatininemia)	Controllare la presenza di ipovolemia/disidratazione Escludere l'impiego di altri agenti nefrotossici, ad es. FANS, trimetropin Sospendere l'antialdosteronico Nel caso dell'associazione diuretico dell'ansa+tiazidico, sospendere il diuretico tiazidico Considerare di ridurre il dosaggio di ACE-inibitori/ARB Considerare l'ultrafiltrazione

ACE = enzima di conversione dell'angiotensina; ARB = antagonisti recettoriali dell'angiotensina; AVP = arginina-vasopressina; FANS = farmaci antinfiammatori non steroidei.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.137.181.106 Sat, 12 Oct 2024, 05:32:30

Tabella 22. Dosaggio dei diuretici nei pazienti con scompenso cardiaco.

	Dose iniziale (mg)		Dose giornaliera standard (mg)	
Diuretici dell'ansa[a]				
Furosemide	20-40		40-240	
Bumetanide	0.5-1.0		1-5	
Torasemide	5-10		10-20	
Diuretici tiazidici[b]				
Bendroflumetazide	2.5		2.5-10	
Idroclorotiazide	25		12.5-100	
Metolazone	2.5		2.5-10	
Indapamide	2.5		2.5-5	
Diuretici risparmiatori di potassio[c]	+ACEI/ARB	-ACEI/ARB	+ACEI/ARB	-ACEI/ARB
Spironolattone/eplerenone	12.5-25	50	50	100-200
Amiloride	2.5	5	20	40
Triamterene	25	50	100	200

ACEI = inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina; ARB = antagonisti recettoriali dell'angiotensina.
[a]può essere richiesto un aggiustamento della posologia in base allo stato volemico/peso corporeo; un dosaggio eccessivo può causare disfunzione renale ed ototossicità; [b]i diuretici tiazidici non devono essere somministrati in presenza di una velocità di filtrazione glomerulare <30 ml/min, salvo quando prescritti in sinergia con i diuretici dell'ansa; [c]gli antialdosteronici devono essere sempre preferiti rispetto ad altri diuretici risparmiatori di potassio.

re il rischio di disfunzione renale e disidratazione. Mirare al mantenimento del "peso secco" utilizzando il dosaggio più basso possibile.
- Nei pazienti ambulatoriali con SC deve essere incoraggiata l'autoregolazione del dosaggio mediante misurazione del peso su base giornaliera e rilevazione dei segni clinici di ritenzione idrica. È necessario che il paziente venga adeguatamente istruito.
- I provvedimenti da adottare in caso di resistenza ai diuretici sono indicati nella Tabella 21.

Altri farmaci utilizzati per il trattamento delle comorbilità cardiovascolari nei pazienti con scompenso cardiaco

Anticoagulanti (antagonisti della vitamina K)

Il warfarin (o altro anticoagulante orale) è raccomandato nei pazienti affetti da SC con FA parossistica, persistente o permanente, in assenza di controindicazioni alla terapia anticoagulante. L'aggiustamento posologico della terapia anticoagulante comporta una riduzione del rischio di complicanze tromboemboliche, incluso l'ictus.

Raccomandazione di classe I, livello di evidenza A

La terapia anticoagulante è raccomandata anche nei pazienti con evidenza di embolia sistemica o di trombi intracardiaci ai test di imaging.

Raccomandazione di classe I, livello di evidenza C

Evidenze chiave
- I dati a supporto dell'efficacia degli anticoagulanti nel ridurre gli eventi tromboembolici nei pazienti con FA sono riassunti nelle linee guida congiunte ACC/AHA/ESC[124].
- In una serie di trial randomizzati condotti su pazienti con FA, che hanno incluso anche pazienti affetti da SC, il trattamento con warfarin ha determinato una riduzione del rischio di ictus del 60-70%.
- Il trattamento con warfarin è risultato più efficace della terapia antipiastrinica nel ridurre il rischio di ictus ed è preferibile a quest'ultima nei pazienti ad alto rischio di ictus, come quelli affetti da SC[125].
- Non esistono dati comprovati relativi all'utilizzo della terapia anticoagulante in altre categorie di pazienti con SC, ad eccezione di quelli portatori di valvole cardiache protesiche.

Farmaci antipiastrinici

Evidenze chiave
- I farmaci antipiastrinici non sono efficaci quanto il warfarin nel ridurre il rischio di eventi tromboembolici nei pazienti con FA.
- In un'analisi che ha riunito i dati di due piccoli studi di confronto tra warfarin ed aspirina in pazienti con SC, il rischio di ospedalizzazione per SC è risultato maggiore nel gruppo trattato con aspirina rispetto a quello trattato con warfarin[126].
- Non esistono evidenze che dimostrino l'efficacia dei farmaci antipiastrinici nel ridurre il rischio aterosclerotico nei pazienti con SC.

Gli inibitori dell'HMG-CoA reduttasi ("statine")

Nei pazienti anziani con SC cronico sintomatico e disfunzione sistolica secondaria a CAD, può essere preso in considerazione il trattamento con statine al fine di ridurre la necessità di ospedalizzazione per cause cardiovascolari.

Raccomandazione di classe IIb, livello di evidenza B

Evidenze chiave
- La maggior parte dei trial sulle statine hanno escluso i pazienti con SC. Solamente uno studio, il CORONA, ha specificamente valutato il trattamento con statine in pazienti affetti da SC sintomatico ad eziologia ischemica con ridotta FE. La rosuvastatina non ha determinato una riduzione dell'endpoint primario (morte cardiovascolare, IM e ictus), né della mortalità per tutte le cause, ma ha comportato una riduzione significativa del numero di ospedalizzazioni per cause cardiovascolari[127].
- La validità delle statine nei pazienti con SC ad eziologia non ischemica resta ancora da definire.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.137.181.106 Sat, 12 Oct 2024, 05:32:30

Trattamento dei pazienti affetti da scompenso cardiaco con frazione di eiezione ventricolare sinistra conservata

- Nessun trattamento si è dimostrato essere del tutto efficace nel ridurre la morbilità e mortalità nei pazienti affetti da SC con FEVS conservata. I diuretici sono impiegati allo scopo di controllare la sodiemia e la ritenzione idrica, nonché per alleviare i sintomi da dispnea ed edema. Un adeguato trattamento dell'ipertensione e dell'ischemia miocardica è ritenuto anch'esso importante, così come il controllo della frequenza ventricolare nei pazienti con FA. Due studi di piccolissime dimensioni (ciascuno di meno di 30 pazienti) hanno dimostrato che, in questa categoria di pazienti, il calcioantagonista verapamil, per la sua efficacia nel ridurre la frequenza cardiaca, può determinare un miglioramento della sintomatologia e della capacità di esercizio[128,129].
- Nel gruppo di 3023 pazienti dello studio CHARM-Preserved randomizzati a candesartan non è stata osservata alcuna riduzione significativa del rischio dell'endpoint primario combinato (morte per cause cardiovascolari ed ospedalizzazione per SC), ma è emersa una significativa riduzione del rischio delle ospedalizzazioni per SC riportate dai ricercatori dello studio[130]. Nel gruppo di 850 pazienti dello studio PEP-CHF trattati con perindopril non è stata documentata alcuna riduzione dell'endpoint combinato primario per l'intera durata dello studio, ma una riduzione significativa della mortalità cardiovascolare e del numero di ospedalizzazioni per SC ad 1 anno[131].

Dispositivi meccanici e chirurgia

Procedure di rivascolarizzazione, chirurgia coronarica e valvolare

- In presenza di sintomi clinici di SC, occorre valutare se vi siano patologie che possono essere corrette chirurgicamente.
- La causa più frequente di SC è rappresentata dalla CAD, che viene riscontrata nel 60-70% dei pazienti con SC e FEVS compromessa[132,133]. Nei pazienti affetti da SC con FEVS conservata, la presenza di CAD, sebbene sia meno frequente, può essere rilevata persino nella metà dei casi. L'eziologia ischemica è associata ad un aumentato rischio di morbilità e mortalità.

Rivascolarizzazione nei pazienti con scompenso cardiaco

In determinati pazienti con SC e CAD deve essere presa in considerazione l'opportunità di eseguire un bypass aortocoronarico (CABG) o un intervento coronarico percutaneo (PCI). La decisione relativa a quale procedura di rivascolarizzazione adottare deve basarsi su un'accurata valutazione delle comorbilità, del rischio correlato all'intervento, dell'anatomia coronarica, dell'estensione di miocardio vitale, dalla funzione ventricolare sinistra e dalla presenza di patologia valvolare emodinamicamente significativa.

Evidenze chiave

Non esistono dati di studi multicentrici a sostegno delle procedure di rivascolarizzazione allo scopo di alleviare i sintomi dello SC. Tuttavia, studi osservazionali monocentrici condotti su pazienti con SC di origine ischemica suggeriscono che la rivascolarizzazione può tradursi in un miglioramento della sintomatologia e forse anche della funzione cardiaca. Sono attualmente in corso alcuni trial clinici volti a valutare gli effetti dell'intervento di rivascolarizzazione sull'outcome clinico[134].

Valutazione per identificare la presenza di malattia coronarica nello scompenso cardiaco in pazienti con anatomia coronarica non nota

L'angiografia coronarica non è raccomandata come procedura di routine.

Nei pazienti a basso rischio di CAD, l'indicazione all'angiografia deve essere posta sulla base dei risultati dei test diagnostici non invasivi (ECG da sforzo, ecocardiografia da stress, scintigrafia perfusionale da stress).

Angiografia coronarica

- In assenza di controindicazioni, l'angiografia coronarica è raccomandata nei pazienti ad elevato rischio di CAD al fine di definire la diagnosi e di pianificare la relativa strategia terapeutica.

  Raccomandazione di classe I, livello di evidenza C

- L'angiografia coronarica è raccomandata nei pazienti con SC ed evidenza di patologia valvolare significativa.

  Raccomandazione di classe I, livello di evidenza C

- L'angiografia coronarica deve essere presa in considerazione nei pazienti affetti da SC con sintomatologia anginosa nonostante terapia medica ottimale.

  Raccomandazione di classe IIa, livello di evidenza C

Identificazione del miocardio vitale

Dato che uno degli obiettivi della rivascolarizzazione è quello del salvataggio del miocardio vitale, le indagini volte alla sua identificazione devono essere prese in considerazione nel processo diagnostico dei pazienti scompensati con CAD. Diverse metodiche di imaging, dotate di equivalente accuratezza, possono essere utilizzate per identificare le aree di miocardio disfunzionante ma vitale (ecocardiografia da stress con dobutamina, imaging nucleare mediante TC ad emissione di fotone singolo e/o tomografia ad emissione di positroni, risonanza magnetica con dobutamina e/o mezzo di contrasto, TC con mezzo di contrasto)[135].

Raccomandazione di classe IIa, livello di evidenza C

Chirurgia valvolare

- La patologia valvolare può essere la causa sottostante allo SC oppure costituire un importante fattore aggravante, tale da richiedere un trattamento specifico.
- Le linee guida ESC sul trattamento delle patologie valvolari sono applicabili alla maggior parte dei pazienti con SC[136]. Sebbene una FEVS compromessa rappresenti un rilevante fattore di rischio di mortalità peri- e postoperatoria, l'intervento chirurgico può essere preso in considerazione nei pazienti sintomatici con disfunzione ventricolare sinistra.
- È indispensabile che, prima dell'intervento chirurgico, venga istituita terapia medica ottimale sia dello SC che delle comorbilità. La chirurgia d'emergenza deve essere possibilmente evitata.
- È difficile fornire raccomandazioni specifiche per i pazienti con patologia valvolare e SC da sottoporre a chirurgia. La decisione deve basarsi su una meticolosa valutazione dei dati clinici ed ecocardiografici, con particolare attenzione alle comorbilità cardiovascolari e non cardiovascolari. Nei

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.137.181.106 Sat, 12 Oct 2024, 05:32:30

casi di stenosi aortica emodinamicamente rilevante e di insufficienza aortica o mitralica, la decisione di ricorrere alla chirurgia deve prevedere un'accurata valutazione delle motivazioni, dell'età e del profilo di rischio del paziente.

Chirurgia della valvola aortica

Stenosi aortica

La terapia medica deve essere ottimizzata, senza tuttavia comportare un ritardo nella decisione di procedere ad intervento di chirurgia valvolare. Nei pazienti con stenosi aortica, i vasodilatatori (ACE-inibitori, ARB e nitrati) possono provocare grave ipotensione e devono, quindi, essere utilizzati con estrema cautela.

CHIRURGIA

- È raccomandata nei pazienti eleggibili con sintomi di SC e stenosi aortica severa.
  Raccomandazione di classe I, livello di evidenza C
- È raccomandata nei pazienti asintomatici con stenosi aortica severa e FEVS compromessa (<50%).
  Raccomandazione di classe I, livello di evidenza C
- Può essere presa in considerazione nei pazienti con area valvolare severamente ridotta e disfunzione ventricolare sinistra.
  Raccomandazione di classe IIb, livello di evidenza C

Insufficienza aortica

CHIRURGIA

- È raccomandata in tutti i pazienti eleggibili con insufficienza aortica severa e sintomi di SC.
  Raccomandazione di classe I, livello di evidenza B
- È raccomandata nei pazienti asintomatici con insufficienza aortica severa e FEVS moderatamente compromessa (FEVS ≤50%).
  Raccomandazione di classe IIa, livello di evidenza C

EVIDENZE CHIAVE

Generalmente l'intervento chirurgico determina un miglioramento della funzione ventricolare sinistra e uno studio non randomizzato ha riportato un miglioramento della sopravvivenza rispetto al gruppo di controllo[137]. D'altro canto, il rischio correlato all'intervento chirurgico è tanto più elevato quanto più grave è il grado di disfunzione ventricolare sinistra[136].

Chirurgia della valvola mitrale

Insufficienza mitralica

In pazienti con SC ed insufficienza mitralica severa, un miglioramento della sintomatologia è stato osservato in pazienti selezionati. L'intervento chirurgico deve essere preso in considerazione in pazienti con severa insufficienza mitralica qualora vi sia indicazione alla rivascolarizzazione coronarica. In pazienti accuratamente selezionati, la riparazione della valvola può rappresentare un'opzione attraente.

Insufficienza mitralica organica

- Nei pazienti con insufficienza mitralica organica severa causata da un'alterazione strutturale o da un danneggiamento della valvola mitrale, l'insorgenza di sintomi di SC costituisce una forte indicazione all'intervento chirurgico.

CHIRURGIA

- È raccomandata nei pazienti con FEVS >30% (possibilmente eseguire la riparazione della valvola).
  Raccomandazione di classe I, livello di evidenza C
- Può essere presa in considerazione nei pazienti con insufficienza mitralica severa e FEVS <30%, anche se la terapia medica deve rimanere l'opzione di prima scelta. L'intervento chirurgico deve essere eseguito unicamente se il paziente è refrattario al trattamento farmacologico e presenta un basso profilo di rischio.
  Raccomandazione di classe IIb, livello di evidenza C

Insufficienza mitralica funzionale

CHIRURGIA

- La terapia di resincronizzazione cardiaca (CRT) deve essere presa in considerazione nei pazienti eleggibili, in quanto può determinare sia un miglioramento della geometria ventricolare sinistra e della dissincronia del muscolo papillare sia una riduzione dell'insufficienza mitralica (vedi paragrafo "Dispositivi meccanici e chirurgia").
  Raccomandazione di classe IIa, livello di evidenza B

Insufficienza mitralica ischemica

CHIRURGIA

- È raccomandata nei pazienti con insufficienza mitralica severa e FEVS >30% che devono essere sottoposti a CABG.
  Raccomandazione di classe I, livello di evidenza C
- Deve essere presa in considerazione nei pazienti con insufficienza mitralica moderata sottoposti a CABG quando sia fattibile l'intervento di riparazione della valvola.
  Raccomandazione di classe IIa, livello di evidenza C

Insufficienza tricuspidale

- L'insufficienza tricuspidale funzionale è di frequente riscontro nei pazienti con dilatazione biventricolare, disfunzione sistolica ed ipertensione polmonare. I pazienti con sintomi di SC destro associato a congestione sistemica si dimostrano scarsamente responsivi alla terapia diuretica aggressiva, che peraltro può aggravare la sintomatologia, come ad esempio il senso di affaticabilità e l'intolleranza all'esercizio. Nei casi di insufficienza tricuspidale funzionale isolata non è indicato l'intervento chirurgico.
  Raccomandazione di classe III, livello di evidenza C

Aneurismectomia ventricolare sinistra

- L'aneurismectomia ventricolare sinistra può essere presa in esame nei pazienti sintomatici con aneurisma voluminoso e anatomicamente ben definito.
  Raccomandazione di classe IIb, livello di evidenza C

Cardiomioplastica

- La cardiomioplastica e la ventricolotomia parziale sinistra (intervento di Batista) non sono raccomandate per il trattamento dello SC, né possono essere considerate un'alternativa al trapianto.
  Raccomandazione di classe III, livello di evidenza C

Ricostruzione ventricolare esterna

La ricostruzione ventricolare esterna non è raccomandata per il trattamento dello SC.

Raccomandazione di classe III, livello di evidenza C

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.137.181.106 Sat, 12 Oct 2024, 05:32:30

Pacemaker

- Per i pazienti affetti da SC valgono le medesime indicazioni previste per i soggetti con normale funzione ventricolare sinistra. Nei pazienti con SC in ritmo sinusale l'impianto di un pacemaker DDD può essere di estrema importanza al fine di favorire il mantenimento di un'adeguata risposta cronotropa ed il sincronismo atrioventricolare[138].
- Nei pazienti affetti da SC in classe NYHA II-IV con ridotta FEVS (≤35%) o dilatazione ventricolare sinistra e concomitante indicazione a stimolazione cardiaca permanente (primo impianto o "upgrading" di un pacemaker tradizionale) deve essere preso in considerazione il pacemaker con funzione CRT (CRT-P). In questa categoria di pazienti, l'utilizzo della sola stimolazione ventricolare destra può essere deleterio, potendo causare o incrementare la dissincronia ventricolare[138].

Raccomandazione di classe IIa, livello di evidenza C

Terapia di resincronizzazione cardiaca (Tabella 23)

- Al fine di ridurre la morbilità e mortalità, nei pazienti in classe NYHA III-IV che permangono sintomatici nonostante terapia medica ottimale e che presentano una ridotta FEVS (≤35%) ed un allungamento della durata del QRS (≥120 ms) è raccomandata la CRT-P.

Raccomandazione di classe I, livello di evidenza A

- Al fine di ridurre la morbilità e mortalità, nei pazienti in classe NYHA III-IV che permangono sintomatici nonostante terapia medica ottimale e che presentano una ridotta FEVS (≤35%) ed un allungamento della durata del QRS (≥120 ms) è raccomandato il cardioverter-defibrillatore con funzione CRT (CRT-D).

Raccomandazione di classe I, livello di evidenza A

- I benefici in termini di sopravvivenza della CRT-P rispetto alla CRT-D non sono stati ancora chiaramente definiti. In virtù della comprovata efficacia dell'ICD nella prevenzione della morte cardiaca improvvisa, nella pratica clinica viene generalmente preferito l'utilizzo della CRT-D nei pazienti eleggibili a CRT con un'aspettativa di vita ed un buono stato funzionale per almeno 1 anno.

Evidenze chiave

- La CRT viene impiegata nei pazienti affetti da SC con evidenza di dissincronia elettrica (durata del QRS ≥120 ms) allo scopo di sincronizzare l'attività contrattile sia interventricolare che intraventricolare. Alcuni studi osservazionali monocentrici hanno suggerito che uno o più indici di dissincronia meccanica possono rivelarsi fattori predittivi di risposta favorevole alla CRT all'atto della selezione dei pazienti. Sebbene i dispositivi per la CRT siano stati impiantati in pazienti senza evidenza elettrocardiografica di dissincronia elettrica (durata del QRS <120 ms) sulla base del riscontro ecocardiografico di dissincronia ventricolare, non sono attualmente disponibili dati validati a supporto di tale pratica[139]. Dallo studio PROSPECT, di recente pubblicazione, non sono emersi risultati a sostegno dell'utilizzo degli indici di dissincronia meccanica rilevabili all'ecocardiografia e al Doppler tissutale per la selezione dei pazienti[140].
- I primi studi che hanno testato la validità della CRT nel trattamento dei pazienti affetti da SC in classe NYHA III-IV con ridotta FEVS e QRS largo hanno evidenziato un miglioramento della classe funzionale, della capacità di esercizio e della qualità di vita[141-145].
- Due grandi trial hanno valutato gli effetti della CRT sulla mortalità per tutte le cause nei pazienti con SC in classe NYHA III-IV e con evidenza di dissincronia ventricolare. Nel COMPANION[142] la CRT-P e la CRT-D sono risultate associate ad una riduzione dell'endpoint composito primario di mortalità per tutte le cause ed ospedalizzazione per tutte le cause del 20% (p <0.01). La CRT-D era inoltre correlata ad una riduzione significativa della mortalità totale (p = 0.003), laddove questa non risultava statisticamente significativa con la CRT-P (p = 0.059). È importante sottolineare che questo studio non si proponeva di valutare gli effetti sulla mortalità totale, né aveva la potenza statistica sufficiente per confrontare la CRT-P con la CRT-D. Dati definitivi di comparazione tra CRT-P e CRT-D non sono disponibili.
- Nello studio CARE-HF[143], la CRT-P è risultata associata ad una riduzione significativa dell'endpoint composito di mortalità totale ed ospedalizzazione per eventi maggiori cardiovascolari del 37% (p <0.001) e della mortalità totale pari al 36% (p <0.002). Una recente metanalisi ha riportato una riduzione della mortalità per tutte le cause del 29%[144]. Da notare, tuttavia, che in termini di aumentata sopravvivenza questa metanalisi non ha dimostrato una superiorità della CRT-D rispetto all'impianto di ICD (0.82, 0.57-1.18) o alla sola CRT (CRT-P) (0.85, 0.60-1.22).
- Le concentrazioni plasmatiche dei peptidi natriuretici rappresentano un potente marker di aumentato rischio cardiovascolare e la CRT determina una marcata riduzione dei livelli di NT-proBNP che si associa ad un miglior outcome[145]. I pazienti che presentano concentrazioni estremamente elevate di NT-proBNP traggono un relativo beneficio dalla CRT ma, essendo ad elevato rischio, il beneficio assoluto risulta simile.

Cardioverter-defibrillatore impiantabile (Tabella 23)

- La terapia con ICD in *prevenzione secondaria* è raccomandata nei pazienti sopravvissuti a fibrillazione ventricolare e in quelli con TV emodinamicamente instabile e/o TV associata a sincope, FEVS ≤40%, in terapia medica ottimale e con un'aspettativa di vita ed un buono stato funzionale per almeno 1 anno.

Raccomandazione di classe I, livello di evidenza A

Tabella 23. Raccomandazioni di classe I per l'impianto di dispositivi meccanici nei pazienti con disfunzione sistolica ventricolare sinistra.

Cardioverter-defibrillatore impiantabile	
Pregresso arresto cardiaco rianimato	Classe I, livello di evidenza A
Eziologia ischemica e almeno 40 giorni dopo un infarto miocardico	Classe I, livello di evidenza A
Eziologia non ischemica	Classe I, livello di evidenza B
Terapia di resincronizzazione cardiaca	
Classe NYHA III-IV e QRS >120 ms	Classe I, livello di evidenza A
Al fine di migliorare la sintomatologia/ridurre il numero di ospedalizzazioni	Classe I, livello di evidenza A
Al fine di ridurre la mortalità	Classe I, livello di evidenza A

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.137.181.106 Sat, 12 Oct 2024, 05:32:30

- La terapia con ICD in *prevenzione primaria* è raccomandata al fine di conseguire una riduzione della mortalità nei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra secondaria a pregresso IM (>40 giorni), FEVS ≤35%, in classe NYHA II-III, in terapia medica ottimale e con una ragionevole aspettativa di vita ed un buono stato funzionale per almeno 1 anno.

Raccomandazione di classe I, livello di evidenza A

- La terapia con ICD in *prevenzione primaria* è raccomandata al fine di conseguire una riduzione della mortalità nei pazienti con cardiomiopatia non ischemica, FEVS ≤35%, in classe NYHA II-III, in terapia medica ottimale e con una ragionevole aspettativa di vita ed un buono stato funzionale per almeno 1 anno.

Raccomandazione di classe I, livello di evidenza B

Evidenze chiave

- La morte cardiaca improvvisa è la causa di circa la metà di tutti i decessi dei pazienti con SC. Una diminuzione del numero dei pazienti che muoiono in seguito ad un evento aritmico rappresenta quindi un'importante componente degli sforzi volti a ridurre la mortalità totale in questa popolazione.
- Trattamento del substrato aritmogeno nello SC
  Il trattamento farmacologico è stato dimostrato essere in grado di ridurre in maniera considerevole la morbilità e la mortalità nei pazienti con SC. Una riduzione dei casi di morte cardiaca improvvisa deve essere considerata un'indicazione importante nella fase di pianificazione della strategia terapeutica nei pazienti con SC.
- Prevenzione secondaria dell'arresto cardiaco
  Gli studi clinici condotti su pazienti postinfartuati sopravvissuti ad un arresto cardiaco hanno dimostrato un'efficacia dell'ICD superiore a quella dei farmaci antiaritmici nella prevenzione della morte cardiaca improvvisa[146-148]. Alcune metanalisi di studi di prevenzione primaria hanno evidenziato che i maggiori benefici derivanti dall'impianto di ICD in termini di aumentata sopravvivenza si riscontrano nei pazienti postinfartuati con funzione sistolica depressa (FEVS ≤35%)[149]. Non sono stati condotti studi su popolazioni di pazienti con SC ad eziologia non ischemica che siano sopravvissuti ad arresto cardiaco.
- Prevenzione primaria dell'arresto cardiaco
  I risultati di trial farmacologici effettuati negli anni '80[150] e '90[151-156] con antiaritmici di classe I e III non hanno dimostrato alcuna efficacia della terapia. Lo studio SCD-HeFT[157] non ha riportato alcun beneficio sulla mortalità nei pazienti in classe NYHA II-III con FEVS ≤35% sottoposti a trattamento con amiodarone, indipendentemente dall'eziologia dello SC.

La maggior parte degli studi sull'ICD per la prevenzione primaria della morte cardiaca improvvisa sono stati condotti in pazienti con SC ad eziologia ischemica[158-162], includendo pazienti con FE compromessa. Purtroppo, nei vari studi è stato adottato un differente cut-off di FE (≤30%, ≤35% o ≤40%) come conseguenza della leggera difformità nelle raccomandazioni espresse di volta in volta dalle diverse task force per le linee guida[163]. In particolare, non vi è uniformità tra i valori di FE considerati quali criterio di inclusione negli studi randomizzati e la reale FE media delle popolazioni di studio. Le evidenze più consistenti riguardano i pazienti in classe NYHA II-III, mentre per quelli in classe NYHA I i dati sono meno robusti.

I dati disponibili sul ruolo dell'ICD nei pazienti con cardiomiopatia dilatativa non ischemica sono molto più limitati[164-166]. Lo studio SCD-HeFT[157] ha arruolato pazienti affetti sia da cardiomiopatia dilatativa che da disfunzione ventricolare sinistra di origine ischemica, riportando una riduzione della mortalità del 23%. Una metanalisi di trial che hanno incluso solo pazienti con cardiomiopatia dilatativa non ischemica ha mostrato una riduzione della mortalità nel gruppo sottoposto ad impianto di ICD del 25% ($p = 0.003$)[167]. Questi dati suggeriscono che la semplice eziologia dello SC può non essere sufficiente di per sé a giustificare un approccio differente alla prevenzione primaria della morte cardiaca improvvisa. Un utile algoritmo per la selezione dei pazienti da indirizzare a trattamento con dispositivi impiantabili (CRT, ICD) è illustrato nella Figura 2.

Trapianto cardiaco, dispositivi di assistenza ventricolare e cuore artificiale

Trapianto cardiaco

Il trapianto cardiaco è un metodo di trattamento condiviso per i pazienti con SC terminale. Malgrado non siano disponibili studi clinici controllati a riguardo, si ritiene che il trapianto cardiaco possa significativamente migliorare la sopravvivenza, la capacità di esercizio, il ritorno all'attività lavorativa e la qualità di vita rispetto al trattamento convenzionale, purché vengano applicati appropriati criteri di selezione.

Raccomandazione di classe I, livello di evidenza C

Punti chiave

L'indicazione a trapianto cardiaco deve essere presa in considerazione nei pazienti con sintomi gravi di SC, con prognosi infausta e senza alternative terapeutiche. L'introduzione di nuove tecniche e di trattamenti farmacologici più sofisticati ha modificato il valore prognostico di quelle variabili di riferimento generalmente adottate per selezionare i pazienti da avviare a trapianto cardiaco (ad es. il massimo consumo di ossigeno). È importante che il paziente sia ben informato, motivato, emotivamente stabile e determinato a sottoporsi a trattamento medico intensivo.

Oltre alla scarsità dei donatori, la difficoltà maggiore nel trapianto cardiaco è data dal problema del rigetto, che è responsabile di una quota rilevante della mortalità nel primo anno post-intervento. La sopravvivenza a lungo termine è limitata soprattutto dalle conseguenze della terapia immunosoppressiva (infezioni, ipertensione, insufficienza renale, tumori maligni e CAD). Il trapianto cardiaco deve essere preso in esame nei pazienti motivati con SC terminale e sintomatologia severa, che non presentino gravi comorbilità e non possano essere sottoposti a strategie terapeutiche alternative. Le controindicazioni al trapianto comprendono: riscontro di abuso di alcool e/o farmaci, inadeguata cooperazione da parte del paziente, grave malattia mentale che non può essere controllata in modo appropriato, tumore curato e regredito con follow-up <5 anni, malattie sistemiche con coinvolgimento multiorgano, infezioni non controllate, insufficienza renale grave (clearance della creatinina <50 ml/min), resistenze vascolari polmonari stabilmente elevate (6-8 unità Wood e gradiente transpolmonare medio >15 mmHg), recente complicanza tromboembolica, ulcera peptica non cicatrizzata, riscontro di danno epatico significativo e altre patologie con prognosi infausta.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.137.181.106 Sat, 12 Oct 2024, 05:32:30

Dispositivi di assistenza ventricolare sinistra e cuore artificiale

La tecnologia per lo sviluppo di dispositivi di assistenza ventricolare sinistra (LVAD) e di modelli di cuore artificiale ha registrato rapidi progressi. Tuttavia, dato il tipo di popolazione alla quale sono destinati, sono pochi i dati disponibili provenienti da studi clinici randomizzati e le attuali raccomandazioni riflettono tale esiguità delle evidenze. Pertanto, non esiste univocità sulle indicazioni all'impianto di LVAD o su quali pazienti questi dispositivi possano risultare di maggior beneficio. Molto probabilmente in futuro si assisterà ad un notevole perfezionamento di questa tecnologia e, di conseguenza, le raccomandazioni necessiteranno di revisione[168,169].

- Le attuali indicazioni all'impianto di LVAD e del cuore artificiale ne prevedono l'uso come soluzione di ponte al trapianto in presenza di severa miocardite acuta.
  Raccomandazione di classe IIa, livello di evidenza C
- Per quanto le esperienze disponibili siano limitate, questi dispositivi possono essere presi in considerazione per un utilizzo a lungo termine in attesa di una decisione terapeutica definitiva.
  Raccomandazione di classe IIb, livello di evidenza C

EVIDENZE CHIAVE

L'impianto di LVAD come supporto emodinamico può prevenire o limitare le conseguenze cliniche della malattia, nonché migliorare le condizioni cliniche del paziente candidato a trapianto cardiaco o ridurre la mortalità nei pazienti con severa miocardite acuta. In caso di utilizzo a lungo termine, il rischio di complicanze, quali infezioni ed embolizzazione, è più elevato.

Ultrafiltrazione

L'ultrafiltrazione deve essere presa in considerazione in pazienti selezionati con sovraccarico idrico (edema periferico e/o polmonare) e per correggere l'iponatriemia nei pazienti sintomatici refrattari alla terapia diuretica.
Raccomandazione di classe IIa, livello di evidenza B

EVIDENZE CHIAVE

Sebbene studi iniziali abbiano riportato un beneficio solo temporaneo con la tecnica dell'ultrafiltrazione, trial più recenti hanno evidenziato effetti favorevoli più duraturi[170]. Pur non essendo stati ancora definiti i criteri di selezione più appropriati, i progressi tecnologici ne facilitano l'utilizzo e probabilmente favoriranno una maggiore esperienza in questa specifica popolazione.

Monitoraggio remoto

Il monitoraggio remoto può essere definito come una raccolta costante di informazioni relative al paziente e la possibilità di poter esaminare queste informazioni senza la necessità della presenza fisica del malato. L'acquisizione di tali informazioni può richiedere la partecipazione del paziente nella rilevazione di alcuni parametri come il peso corporeo, la PA, l'ECG ed i sintomi. I più recenti dispositivi impiantabili consentono di accedere ad informazioni relative alla frequenza cardiaca, agli episodi aritmici, alla pressione intracardiaca e all'impedenza toracica senza comportare il coinvolgimento diretto del paziente.

L'analisi costante dell'andamento di questi parametri è in grado di attivare dei meccanismi di notifica non appena si verificano delle modificazioni clinicamente rilevanti, facilitando di conseguenza la gestione dei pazienti. Sebbene ancora da dimostrare, il monitoraggio remoto può tradursi in una riduzione del ricorso all'assistenza sanitaria con un minor numero di ricoveri ospedalieri per SC cronico, un minor numero di riospedalizzazioni per cause correlate allo SC e una gestione più efficiente dei dispositivi. Sono in corso studi atti a valutare l'utilità clinica di questo approccio.
Raccomandazione di classe IIb, livello di evidenza C

Aritmie nello scompenso cardiaco

Le linee guida ACC/AHA/ESC sul trattamento dei pazienti con aritmie[124] sono applicabili anche ai pazienti con SC. Questo paragrafo sottolinea quegli aspetti del trattamento che sono di particolare rilevanza nello SC.

Fibrillazione atriale (Tabella 24)

La FA è la forma più comune di aritmia nello SC. La sua insorgenza può indurre un peggioramento della sintomatologia, un aumentato rischio di complicanze tromboemboliche ed un peggiore outcome a lungo termine. La FA viene classificata in primo episodio, parossistica, persistente o permanente.

- Occorre identificare, e possibilmente correggere, i potenziali fattori precipitanti ed eventuali comorbilità (ad es. alterazioni elettrolitiche, ipertiroidismo, consumo di alcool, insufficienza mitralica, ischemia acuta, chirurgia cardiaca, malattia polmonare acuta, infezioni, ipertensione non controllata).
- Occorre rivalutare accuratamente ed ottimizzare la terapia in atto dello SC.
- Il trattamento dei pazienti scompensati con FA deve mira-

Tabella 24. Trattamento dei pazienti con scompenso cardiaco associato a fibrillazione atriale.

Raccomandazioni generali
- Identificare i fattori scatenanti e le comorbilità
- Ottimizzare il trattamento dello SC

Controllo del ritmo
- Nei pazienti con FA di nuova insorgenza ed ischemia miocardica, ipotensione sintomatica o sintomi di congestione polmonare o rapida risposta ventricolare non controllata da un'adeguata terapia farmacologica è raccomandata la cardioversione elettrica immediata

Controllo della frequenza
- È raccomandata la digossina da sola o in associazione ad un betabloccante

Prevenzione del tromboembolismo
- È raccomandata la terapia antitrombotica, in assenza di controindicazioni
- L'approccio ottimale deve basarsi sulla stratificazione del rischio: nei pazienti ad elevato rischio di ictus (pregresso ictus, TIA o embolia sistemica) è raccomandata la terapia anticoagulante orale con antagonisti della vitamina K

FA = fibrillazione atriale; SC = scompenso cardiaco; TIA = attacco ischemico transitorio.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.137.181.106 Sat, 12 Oct 2024, 05:32:30

re ai seguenti tre obiettivi: controllo del ritmo; correzione dei disturbi del ritmo; prevenzione del tromboembolismo[171].
- La maggior parte dei pazienti con SC sintomatico è in trattamento con betabloccanti e particolare cautela deve essere posta nell'associare un farmaco antiaritmico.

Le seguenti raccomandazioni si riferiscono in modo particolare ai pazienti con SC:

Controllo farmacologico della frequenza cardiaca durante fibrillazione atriale (vedi paragrafo "Terapia farmacologica")

- Nei pazienti con SC e disfunzione ventricolare sinistra è raccomandata la terapia con betabloccanti o digossina per il controllo della frequenza cardiaca a riposo.

  Raccomandazione di classe I, livello di evidenza B

- La combinazione di digossina e betabloccante può essere presa in considerazione per il controllo della frequenza cardiaca a riposo e durante esercizio.
- In presenza di disfunzione sistolica ventricolare sinistra, nei pazienti emodinamicamente instabili è raccomandato il trattamento iniziale con digossina.
- Nei pazienti con SC e concomitante FA, in assenza di una via accessoria, è raccomandata la somministrazione endovenosa di digossina o amiodarone per il controllo della frequenza cardiaca.

  Raccomandazione di classe I, livello di evidenza B

- Nei pazienti con SC e FEVS conservata deve essere preso in considerazione l'impiego di un calcioantagonista non diidropiridinico (da solo o in associazione a digossina) per il controllo della frequenza cardiaca a riposo e durante esercizio.

  Raccomandazione di classe IIa, livello di evidenza C

- L'ablazione del nodo atrioventricolare e la stimolazione cardiaca devono essere prese in considerazione per il controllo della frequenza cardiaca qualora altri provvedimenti siano risultati inefficaci o in presenza di controindicazioni.

  Raccomandazione di classe IIa, livello di evidenza B

Prevenzione del tromboembolismo (vedi paragrafo "Terapia farmacologica")

- In tutti i pazienti con FA è raccomandata la terapia antitrombotica per prevenire il tromboembolismo, in assenza di controindicazioni.

  Raccomandazione di classe I, livello di evidenza A

- Nei pazienti con FA ad elevato rischio di ictus (pregresso tromboembolismo, ictus, attacco ischemico transitorio o embolia sistemica) è raccomandata la terapia anticoagulante orale con antagonisti della vitamina K fino al raggiungimento di un *international normalized ratio* (INR) "target" compreso tra 2.0 e 3.0, in assenza di controindicazioni.

  Raccomandazione di classe I, livello di evidenza A

- Nei pazienti con più di un fattore di rischio moderato è raccomandata la terapia anticoagulante. Questi fattori di rischio comprendono: età ≥75 anni, ipertensione, SC, disfunzione ventricolare sinistra (FEVS ≤35%) e diabete mellito (DM).

  Raccomandazione di classe I, livello di evidenza A

- Nei pazienti con SC e concomitante FA che non presentano fattori di rischio aggiuntivi (vedi sopra) è accettabile instaurare una terapia sia con aspirina (81-325 mg/die) che con antagonisti della vitamina K per la prevenzione primaria del tromboembolismo.

  Raccomandazione di classe IIa, livello di evidenza A

Controllo del ritmo

Non esistono chiare evidenze a supporto della superiorità del ripristino e mantenimento del ritmo sinusale rispetto al controllo della frequenza cardiaca nel ridurre la morbilità e la mortalità nei pazienti con SC e FA persistente[172].

- La cardioversione elettrica è raccomandata quando la frequenza ventricolare non si regolarizza prontamente mediante adeguato trattamento farmacologico, specie nei pazienti con FA favorente lo sviluppo di ischemia miocardica, ipotensione sintomatica o sintomi di congestione polmonare. Occorre identificare e correggere i fattori precipitanti e può essere necessario eseguire un'ecocardiografia transesofagea per escludere la presenza di trombi atriali.

  Raccomandazione di classe I, livello di evidenza C

- Nei pazienti emodinamicamente instabili che devono essere sottoposti ad immediata cardioversione, al fine di prevenire gli eventi tromboembolici è raccomandato il seguente approccio:

  In caso di FA di durata ≥48h o sconosciuta, deve essere somministrata eparina in bolo endovenoso seguito da infusione continua o, in alternativa, eparina a basso peso molecolare per via sottocutanea. Può essere necessario eseguire un'ecocardiografia transesofagea.

  Raccomandazione di classe I, livello di evidenza C

- Nei pazienti con FA e SC e/o funzione ventricolare sinistra compromessa, la terapia antiaritmica finalizzata al mantenimento del ritmo sinusale deve limitarsi all'uso del solo amiodarone.

  Raccomandazione di classe I, livello di evidenza C

- Nei pazienti con SC sintomatico e FA persistente (non autolimitantesi) deve essere presa in considerazione la cardioversione elettrica, anche se la probabilità di successo è subordinata alla durata dell'aritmia e alle dimensioni dell'atrio sinistro.

  Raccomandazione di classe IIa, livello di evidenza C

- La somministrazione endovenosa di amiodarone costituisce una ragionevole opzione terapeutica per la cardioversione farmacologica della FA, specie quando non sia necessario un rapido ripristino del ritmo sinusale, ma i pazienti devono essere sottoposti a trattamento anticoagulante.

  Raccomandazione di classe IIa, livello di evidenza A

- Nei pazienti refrattari al trattamento farmacologico deve essere presa in considerazione la procedura invasiva di ablazione transcatetere (intervento di isolamento delle vene polmonari), anche se questo approccio deve essere ancora valutato in studi clinici.

  Raccomandazione di classe IIa, livello di evidenza C

Aritmie ventricolari

Le aritmie ventricolari sono di comune riscontro nei pazienti affetti da SC, in particolar modo in quelli che presentano di-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.137.181.106 Sat, 12 Oct 2024, 05:32:30

latazione ventricolare sinistra e ridotta FEVS. La registrazione ambulatoriale dell'ECG consente di identificare la presenza di battiti prematuri ventricolari praticamente in quasi tutti i pazienti con SC, e frequenti sono gli episodi di TV non sostenuta asintomatica. Il rilievo di aritmie ventricolari complesse è associato ad esito sfavorevole.

Sulla base delle evidenze disponibili, nonché delle recenti linee guida ACC/AHA/ESC sul trattamento delle aritmie ventricolari e della morte cardiaca improvvisa[163], le seguenti raccomandazioni fanno particolare riferimento ai pazienti con SC e concomitante aritmia ventricolare:

- Occorre identificare e possibilmente correggere tutti i potenziali fattori scatenanti le aritmie. È raccomandato il blocco dell'attivazione neuroumorale mediante terapia ottimale con betabloccanti, ACE-inibitori, ARB e/o antialdosteronici.
  Raccomandazione di classe I, livello di evidenza A
- L'ischemia miocardica alla base dello SC può favorire l'insorgenza di aritmie ventricolari ed è fondamentale instaurare una terapia aggressiva. Nei pazienti ad alto rischio è raccomandata la valutazione della CAD e dell'opportunità di eseguire una procedura di rivascolarizzazione.
  Raccomandazione di classe I, livello di evidenza C
- Nei pazienti con aritmie ventricolari non sostenute asintomatiche non è raccomandato l'uso profilattico di routine dei farmaci antiaritmici. Nei pazienti con SC non devono essere impiegati gli antiaritmici di classe IC.
  Raccomandazione di classe III, livello di evidenza B

Pazienti con scompenso cardiaco ed aritmie ventricolari sintomatiche (vedi paragrafo "Dispositivi meccanici e chirurgia")

- Nei pazienti sopravvissuti ad un episodio di fibrillazione ventricolare o con storia pregressa di TV emodinamicamente instabile o di TV associata a sincope, con ridotta FEVS (<40%), in terapia medica ottimale e con un'aspettativa di vita >1 anno è raccomandato l'impianto di ICD.
  Raccomandazione di classe I, livello di evidenza A
- Nei pazienti portatori di ICD, o comunque in terapia ottimale, con persistenza di aritmie ventricolari sintomatiche è raccomandato l'uso di amiodarone.
  Raccomandazione di classe I, livello di evidenza C
- Nei pazienti portatori di ICD che presentano TV ricorrente sintomatica associata ad erogazione di ripetuti shock elettrici non correggibile mediante modifiche alla programmazione del dispositivo o trattamento farmacologico, è raccomandata l'ablazione transcatetere come terapia aggiuntiva[173].
  Raccomandazione di classe I, livello di evidenza C
- Nei pazienti con SC in terapia medica ottimale che non possono essere sottoposti ad impianto di ICD, l'amiodarone può essere considerato un'opzione terapeutica alternativa al fine di interrompere la TV sintomatica.
  Raccomandazione di classe IIb, livello di evidenza C
- Nei pazienti con SC portatori di ICD che presentano TV ricorrente sintomatica con ripetuti shock elettrici nonostante terapia medica ottimale può essere preso in considerazione l'uso di amiodarone al fine di prevenire l'erogazione degli shock.
  Raccomandazione di classe IIb, livello di evidenza C
- Nei pazienti con SC e grave aritmia ventricolare refrattaria al trattamento, può essere presa in considerazione l'esecuzione di uno studio elettrofisiologico e di un intervento di ablazione transcatetere.
  Raccomandazione di classe IIb, livello di evidenza C

Bradicardia

Nei pazienti con SC le indicazioni alla stimolazione cardiaca sono simili a quelle delle altre categorie di pazienti. Le relative raccomandazioni sono riportate in dettaglio nelle linee guida ESC sulla stimolazione cardiaca[138] e vengono ulteriormente analizzate nel paragrafo "Dispositivi meccanici e chirurgia" di queste linee guida. Alcuni aspetti che riguardano in modo specifico i pazienti con SC meritano di essere menzionati.

- Per mantenere una risposta cronotropa ed un sincronismo atrioventricolare adeguati, nei pazienti con SC è preferibile la modalità di stimolazione DDD rispetto a quella VVI.
- Nei pazienti con SC le indicazioni all'impianto di ICD, CRT-P o CRT-D devono essere rilevate e valutate prima dell'applicazione di un pacemaker per la presenza di un difetto di conduzione atrioventricolare.
- La stimolazione ventricolare destra può indurre dissincronia ventricolare e peggioramento della sintomatologia[174].
- In assenza delle previste indicazioni, la stimolazione cardiaca finalizzata all'avvio e alla titolazione della terapia betabloccante non è raccomandata.

Comorbilità e particolari categorie di pazienti

La presenza di ipertensione, CAD e disfunzione valvolare costituisce spesso un fattore di rischio causale nell'insorgenza dello SC oppure queste patologie possono accompagnare una diversa eziologia primaria. Può essere utile sottolineare quegli aspetti di queste condizioni che possono maggiormente influenzare la diagnosi, il trattamento e la prognosi dei pazienti con SC (vedi paragrafo "Dispositivi meccanici e chirurgia").

Ipertensione arteriosa (Tabella 25)

- Il trattamento dell'ipertensione comporta una marcata riduzione del rischio di sviluppare SC. Sebbene i valori di PA ottimali non siano stati ancora definiti, secondo le attuali

Tabella 25. Trattamento dell'ipertensione arteriosa nei pazienti con scompenso cardiaco.

Pazienti ipertesi con evidenza di disfunzione ventricolare sinistra
- Controllare attentamente la pressione arteriosa sistolica e diastolica mirando a valori pressori "target" di ≤140/90 e ≤130/80 mmHg nei pazienti diabetici o ad elevato rischio
- Prediligere un trattamento antipertensivo basato sugli antagonisti del sistema renina-angiotensina (ACE-inibitori o ARB)

Pazienti ipertesi con scompenso cardiaco e frazione di eiezione conservata
- È raccomandato un trattamento aggressivo (spesso basato sull'interazione di più farmaci con meccanismi d'azione complementari)
- Gli ACE-inibitori o gli ARB costituiscono i farmaci di prima scelta

ACE = enzima di conversione dell'angiotensina; ARB = antagonisti recettoriali dell'angiotensina.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.137.181.106 Sat, 12 Oct 2024, 05:32:30

linee guida ESH/ESC[175] l'obiettivo pressorio deve mirare a raggiungere a) valori al di sotto di 140/90 mmHg (sistolica/diastolica), o ancora più bassi quando tollerati, in tutti i pazienti ipertesi e b) valori al di sotto di 130/80 mmHg nei pazienti diabetici o ad elevato rischio, come quelli con evidenza di danno d'organo (ictus, IM, insufficienza renale, proteinuria).

Raccomandazione di classe I, livello di evidenza A

Diabete mellito

Punti chiave

- Il DM costituisce un fattore di rischio maggiore per malattia cardiovascolare e SC[176,177].
- Gli ACE-inibitori e gli ARB possono essere utili nei pazienti con DM al fine di ridurre il rischio di danno d'organo e di complicanze cardiovascolari e, di conseguenza, il rischio di SC.

Raccomandazione di classe IIa, livello di evidenza A per gli ACE-inibitori e livello di evidenza C per gli ARB

- Il DM è una comorbilità di frequente riscontro nello SC, che colpisce il 20-30% dei pazienti[178]. Può avere effetti deleteri sul decorso naturale dello SC, soprattutto nei pazienti con cardiomiopatia ischemica. La coesistenza di DM e cardiopatia ischemica può contribuire ad un rapido deterioramento della disfunzione miocardica e alla progressione dello SC con effetti negativi sulla prognosi[179,180].
- La correlazione tra valori elevati di glicemia ed aumentato rischio di SC nei pazienti con DM è ormai nota, mentre non altrettanto chiaramente definito è se una diminuzione dei valori glicemici si traduca in un beneficio diretto in termini di riduzione del rischio di SC[181].

Trattamento del diabete mellito nei pazienti con scompenso cardiaco

Le raccomandazioni riportate nelle linee guida ESC/EASD per il trattamento del DM sono estendibili alla maggior parte dei pazienti con SC[181]. Nel contesto di uno SC, gli aspetti di interesse specifico sono i seguenti:

- Tutti i pazienti devono ricevere raccomandazioni sullo stile di vita.

Raccomandazione di classe I, livello di evidenza A

- Il riscontro di elevati valori glicemici comporta la necessità di un rigoroso controllo della glicemia.

Raccomandazione di classe IIa, livello di evidenza A

- La terapia antidiabetica orale deve essere personalizzata.

Raccomandazione di classe I, livello di evidenza B

- La *metformina* deve essere considerata il farmaco di prima scelta nei pazienti in sovrappeso con DM di tipo 2, in assenza di disfunzione renale significativa (velocità del filtrato glomerulare >30 ml/min).

Raccomandazione di classe IIa, livello di evidenza B

- L'impiego di *tiazolidinedioni* è risultato associato ad un aumento del rischio di edema periferico e SC sintomatico; in particolare il rischio di sviluppare edema periferico è dose-dipendente ed è più elevato nei pazienti sottoposti a concomitante terapia insulinica. Pertanto, i tiazolidinedioni sono controindicati nei pazienti in classe NYHA III-IV, ma possono essere presi in considerazione in quelli in classe NYHA I-II unitamente a stretto monitoraggio del grado di ritenzione idrica.

Raccomandazione di classe IIb, livello di evidenza B

- L'avvio precoce della terapia insulinica può essere preso in considerazione quando non è possibile raggiungere i valori glicemici "target".

Raccomandazione di classe IIb, livello di evidenza C

- I farmaci di comprovata efficacia nel ridurre la morbilità e la mortalità, come gli ACE-inibitori, i betabloccanti, gli ARB ed i diuretici, conferiscono i medesimi benefici che si ottengono nei pazienti con SC non affetti da DM.

Raccomandazione di classe I, livello di evidenza A

- La valutazione dell'opportunità di eseguire un intervento di rivascolarizzazione può rivelarsi particolarmente importante nei pazienti con concomitante cardiomiopatia ischemica e DM.

Raccomandazione di classe IIa, livello di evidenza C

Insufficienza renale

Punti chiave

- Lo SC è spesso accompagnato da insufficienza renale, la cui prevalenza è correlata al grado di severità dello SC, all'età, a storia di ipertensione e alla presenza di DM.
- Nello SC, l'insufficienza renale è fortemente associata ad un aumentato rischio di morbilità e mortalità[182].
- Occorre sempre ricercare le cause responsabili dell'insufficienza renale allo scopo di identificare quelle potenzialmente reversibili come l'ipotensione, la disidratazione, il deterioramento della funzione renale indotto da ACE-inibitori, ARB o altri farmaci associati (ad es. FANS), o la stenosi dell'arteria renale[7].

Trattamento dei pazienti con scompenso cardiaco e insufficienza renale

Il trattamento dei pazienti con SC e concomitante disfunzione renale non è basato sull'evidenza, in quanto questa popolazione non è adeguatamente rappresentata negli studi clinici sullo SC (vedi paragrafo "Terapia farmacologica"). Gli aspetti di interesse specifico sono i seguenti:

- La terapia con ACE-inibitori o ARB è generalmente associata ad un lieve deterioramento della funzionalità renale, testimoniato da un trascurabile aumento dei livelli di urea e creatinina e da una riduzione della velocità di filtrazione glomerulare stimata. Queste alterazioni sono per lo più temporanee e reversibili. I pazienti con preesistente insufficienza renale o con stenosi dell'arteria renale sono a rischio più elevato. Qualora il deterioramento della funzionalità renale dovesse persistere, occorre ricercare ed escludere la presenza di cause secondarie, come un'eccessiva diuresi, ipotensione persistente, terapie con farmaci nefrotossici e concomitante patologia nefrovascolare.
- Sebbene non esista un valore assoluto di creatininemia che controindica l'uso di ACE-inibitori/ARB, nel caso di livelli sierici >250 μmol/l (~2.5 mg/dl) è raccomandata la supervisione dello specialista. Nei pazienti con livelli sierici >500 μmol/l (~5 mg/dl), può essere necessario il ricorso all'emofiltrazione o alla dialisi per controllare la ritenzione idrica e l'uremia.
- Gli antialdosteronici devono essere impiegati con estrema cautela nei pazienti con insufficienza renale, in quanto possono provocare iperkaliemia severa.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.137.181.106 Sat, 12 Oct 2024, 05:32:30

- I pazienti con SC ed insufficienza renale presentano spesso un'eccessiva ritenzione idrosalina, tale da richiedere una terapia diuretica più intensiva. Nei pazienti con clearance della creatinina <30 ml/min, i diuretici tiazidici si rivelano inefficaci e vanno quindi privilegiati i diuretici dell'ansa.
- L'insufficienza renale determina un rallentamento della clearance di numerosi farmaci (ad es. digossina) e, al fine di prevenire il rischio di tossicità da accumulo, è necessario ridurre la dose di mantenimento di tali farmaci e monitorarne i livelli plasmatici.

Broncopneumopatia cronica ostruttiva

Punti chiave

- La BPCO è una comorbilità di frequente riscontro nello SC, con una prevalenza compresa tra il 20% e il 30%[183-185]. Le alterazioni polmonari di tipo restrittivo od ostruttivo sono diffuse.
- I pazienti con BPCO presentano un rischio estremamente elevato di sviluppare SC e la BPCO è un forte fattore di rischio indipendente di morbilità e mortalità cardiovascolare[186]. Nei pazienti con SC, la coesistenza di BPCO comporta una prognosi ancora più infausta[187].
- In presenza di BPCO, la valutazione diagnostica dei pazienti con SC nella pratica clinica è piuttosto problematica, in quanto si assiste ad una sovrapposizione dei segni e dei sintomi che rende meno sensibili i diversi test diagnostici, quali l'Rx torace, l'ECG, l'ecocardiografia e la spirometria[184].
- La determinazione dei livelli di peptidi natriuretici (BNP o NT-proBNP) può rivelarsi utile in questa popolazione, ma produce spesso dei risultati intermedi. Il valore predittivo negativo può essere di maggiore utilità[184].
- Un'accurata quantificazione delle componenti cardiache e ventilatorie che concorrono alla disabilità funzionale del paziente, per quanto difficile, può essere fondamentale per individuare la strategia terapeutica ottimale[184]. È indispensabile identificare la presenza di congestione polmonare e procedere ad adeguato trattamento.
- Nei pazienti con concomitante malattia polmonare è raccomandato l'impiego di quei farmaci che si sono dimostrati efficaci nel ridurre la morbilità e la mortalità, come gli ACE-inibitori, i betabloccanti e gli ARB[184].
- La maggior parte dei pazienti con SC e BPCO possono essere sottoposti con sicurezza a trattamento con betabloccanti, che si raccomanda di iniziare a basse dosi con graduale incremento posologico. Un lieve peggioramento della funzione polmonare e dei sintomi non deve indurre all'immediata interruzione della terapia. Nel caso di ulteriore aggravamento della sintomatologia, può essere necessario ridurre il dosaggio o sospendere il trattamento. È preferibile l'utilizzo di betabloccanti selettivi[188-190].
- Una storia di asma deve essere considerata una controindicazione alla somministrazione di qualsiasi tipo di betabloccante. Nei pazienti con COPD devono essere impiegati i farmaci beta-agonisti per via inalatoria[191].

La coesistenza di SC e COPD può comportare una drammatica riduzione della tolleranza all'esercizio[192]. Possono essere indicati programmi di riabilitazione, da eseguirsi sotto stretta supervisione, per migliorare la funzione muscolo-scheletrica e l'affaticabilità.

Anemia

- La prevalenza di anemia nello SC è compresa tra il 4% e il 70%, un range estremamente variabile che riflette la mancanza di una definizione univoca e riconosciuta di anemia nel contesto dello SC. La prevalenza è correlata alla severità dello SC, all'età avanzata, al genere femminile, alla presenza di nefropatia e di altre comorbilità[193,194].
- Nei pazienti con SC, l'anemia è spesso associata ad una marcata diminuzione della capacità aerobica, alla percezione soggettiva di affaticabilità e di limitazione funzionale e ad una peggiore qualità di vita[193,194]. È stato ampiamente documentato che l'anemia costituisce un fattore di rischio indipendente di ospedalizzazione e mortalità. Le più importanti cause responsabili di questa condizione sono rappresentate da emodiluizione, insufficienza renale, malnutrizione, stato infiammatorio cronico, ridotta funzionalità del midollo osseo, carenza di ferro e terapia farmacologica[192-196].
- L'anemia può condurre ad un aggravamento dei meccanismi fisiopatologici che sono alla base dello SC, esercitando effetti negativi sulla funzione miocardica e contribuendo all'attivazione dei sistemi neurormonali, alla compromissione della funzionalità renale e all'insufficienza cardiocircolatoria[193,194].
- La correzione dell'anemia non viene attualmente eseguita come trattamento di routine nello SC. Nei pazienti con SC l'emotrasfusione non è raccomandata per contrastare l'anemia delle malattie croniche. Nell'ambito delle potenziali terapie disponibili, l'uso di agenti che stimolano la produzione di eritropoietina, generalmente somministrati insieme a ferro, al fine di aumentare la quantità di globuli rossi circolanti rappresenta un'opzione terapeutica che deve essere ancora validata[197-200].

Cachessia

- La perdita di massa corporea rappresenta una complicanza grave dello SC, che può colpire il 10-15% dei pazienti con SC cronico durante il decorso naturale della malattia. Si tratta di un processo generalizzato che coinvolge tutti i distretti corporei, dalla massa magra (muscolo scheletrico) alla massa grassa (riserve energetiche) e al tessuto osseo (osteoporosi)[201]. La cachessia può essere definita come una perdita di peso su base non edematosa e non intenzionale pari o superiore al 6% del peso corporeo totale negli ultimi 6-12 mesi[80].
- La fisiopatologia della cachessia nello SC non è stata ancora chiaramente definita, ma alcuni dei meccanismi causali sembrano derivare da malnutrizione, malassorbimento, squilibrio calorico-proteico, resistenza ormonale, danno proinfiammatorio del sistema immunitario, alterazioni del sistema neurormonale ed anaboliche[201].
- La cachessia si manifesta generalmente con sintomi di dispnea e debolezza, accompagnati da una scarsa qualità di vita. Il deperimento fisico è inoltre correlato ad un outcome sfavorevole, con una mortalità nei pazienti cachettici affetti da SC ancor più elevata che nella maggior parte delle neoplasie maligne[202].
- Resta ancora da definire se la prevenzione e il trattamento della cachessia, quale complicanza dello SC, debbano essere considerati un obiettivo terapeutico. alimentazione ipercalorica, stimolanti dell'appetito, allenamento fisico e la somministrazione di agenti anabolici (insulina, steroidi anabolizzanti)[202].

Gotta

- I pazienti con SC tendono facilmente a sviluppare iperuricemia per effetto della terapia con diuretici dell'ansa e

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.137.181.106 Sat, 12 Oct 2024, 05:32:30

dell'insufficienza renale. Una condizione di iperuricemia è correlata ad una prognosi infausta nello SC. Nei pazienti con gotta acuta può essere preso in considerazione un breve ciclo di terapia con colchicina allo scopo di eliminare il dolore e l'infiammazione. Nei pazienti sintomatici deve possibilmente essere evitata la somministrazione di FANS. Al fine di prevenire le recidive, è raccomandata la terapia profilattica con inibitori della xantina ossidasi (allopurinolo).

Pazienti adulti con cardiopatie congenite

- In età pediatrica, lo SC è spesso conseguenza di quelle condizioni cliniche caratterizzate da un aumento della portata cardiaca per la presenza di shunt intracardiaci, mentre questo meccanismo viene osservato più raramente nella popolazione adulta. Lesioni complesse associate a cianosi, causata da un'inadeguata perfusione polmonare, può rendere problematica la diagnosi di SC. Pertanto, in questa categoria di pazienti deve essere regolarmente prevista la determinazione dei peptidi natriuretici. I pazienti con sindrome di Eisenmenger presentano particolari problematiche con concomitante insufficienza ventricolare destra e riduzione del precarico ventricolare sinistro durante esercizio fisico. Nei pazienti sottoposti ad intervento di Fontan non è possibile ottenere un miglioramento della perfusione polmonare. Molti di questi pazienti traggono beneficio da una riduzione del postcarico prima ancora che la sintomatologia di SC possa divenire clinicamente manifesta[203,204].

Pazienti anziani

- Nella maggior parte degli studi clinici sono stati arruolati pazienti non anziani con un'età media di circa 61 anni e solitamente il 70% era di sesso maschile. La metà dei pazienti colpiti da SC ha un'età >75 anni e la componente maschile è predominante solo nelle fasce di età inferiore. Lo SC con FE conservata viene più frequentemente riscontrato nei pazienti anziani e in quelli di sesso femminile.
- Nei pazienti anziani lo SC è spesso sottodiagnosticato, giacché i sintomi cardine dell'intolleranza all'esercizio vengono frequentemente attribuiti all'età avanzata, alle concomitanti comorbilità e allo stato di salute non ottimale. Le comorbilità più diffuse, che possono avere importanti implicazioni terapeutiche, comprendono l'insufficienza renale, il diabete, l'ictus, il deficit cognitivo e la BPCO.
- La politerapia aumenta il rischio di reazioni avverse e di effetti collaterali che possono condurre ad una minore compliance. Occorre sempre considerare eventuali alterazioni delle proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche dei farmaci. Il deterioramento della funzionalità renale è una naturale conseguenza dell'età avanzata e, pertanto, può rendersi necessario un aggiustamento del dosaggio di ACE-inibitori, ARB, spironolattone e digossina.
- Per i pazienti anziani con SC che presentano deficit cognitivo, possono risultare particolarmente utili dei programmi multidisciplinari personalizzati che contribuiscono a migliorare l'aderenza alla terapia e a prevenire l'ospedalizzazione.
- Le controindicazioni relative alle procedure diagnostiche e interventistiche devono essere attentamente valutate e soppesate.

Scompenso cardiaco acuto

Definizione

Lo SC acuto viene definito come la rapida insorgenza o modificazione di sintomi e segni di SC che comporta l'avvio di una terapia urgente. Lo SC acuto può manifestarsi come un evento acuto *de novo* oppure come riacutizzazione di uno SC cronico preesistente. I pazienti possono presentare un'emergenza medica come l'edema polmonare acuto.

La disfunzione cardiaca può essere dovuta ad ischemia, disturbi del ritmo, patologia valvolare, pericardite, aumentate pressioni di riempimento od elevate resistenze sistemiche. Tutte queste differenti eziologie e condizioni cardiovascolari spesso interagiscono fra loro. La Tabella 26 riporta le cause ed i fattori precipitanti più comuni dello SC acuto. È fondamentale che tali fattori siano identificati ed inglobati nelle diverse strategie terapeutiche.

Lo SC acuto è generalmente caratterizzato da congestione polmonare, anche se in taluni pazienti la presentazione clinica è contraddistinta da una ridotta portata cardiaca ed ipoperfusione tissutale. Molteplici comorbilità cardiovascolari e non cardiovascolari possono precipitare lo SC acuto[4] fra cui, più frequentemente, a) un aumentato postcarico, dovuto ad ipertensione polmonare o sistemica, b) un aumentato precarico, dovuto a sovraccarico di volume o ritenzione idrica, c) un'insufficienza cardiocircolatoria, come nelle sindromi da alta portata quali infezioni, anemia e tireotossicosi. Altre condizioni che possono precipitare lo SC acuto sono la mancata aderenza alla terapia specifica o ai consigli del medico, alcuni farmaci come i FANS, gli inibitori della ciclossigenasi e i tiazolidinedioni. Lo SC acuto severo può inoltre sfociare nell'insufficienza multiorgano (Tabella 26).

L'esacerbazione dei sintomi di SC può essere attribuibile a comorbilità non cardiovascolari come la BPCO o concomitante danno d'organo, in particolare l'insufficienza renale.

È necessario instaurare un'adeguata terapia iniziale e a lungo termine. Nei casi in cui sia possibile procedere alla cor-

Tabella 26. Cause e fattori precipitanti dello scompenso cardiaco acuto.

Cardiopatia ischemica	Insufficienza cardiocircolatoria
Sindromi coronariche acute	Setticemia
Complicanze meccaniche dell'IM	Tireotossicosi
Infarto del ventricolo destro	Anemia
Valvolari	Shunt
Stenosi valvolare	Tamponamento cardiaco
Insufficienza valvolare	Embolia polmonare
Endocardite	Aggravamento di SC cronico
Dissezione aortica	Mancanza di aderenza alla terapia
Miopatie	Sovraccarico di volume
Cardiomiopatia postpartum	Infezioni, in particolare polmonite
Miocardite acuta	Insulto cerebrovascolare
Ipertensione/aritmie	Chirurgia
Ipertensione	Insufficienza renale
Aritmie acute	Asma, BPCO
	Abuso di farmaci
	Abuso di alcool

BPCO = broncopneumopatia cronica ostruttiva; IM = infarto miocardico; SC = scompenso cardiaco.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.137.181.106 Sat, 12 Oct 2024, 05:32:30

rezione anatomica della patologia sottostante, ad esempio mediante un intervento di sostituzione valvolare o di rivascolarizzazione, questo può contribuire ulteriormente a prevenire gli episodi di aggravamento acuto e a migliorare la prognosi a lungo termine.

Classificazione clinica

Lo SC acuto è caratterizzato da un ampio spettro di manifestazioni cliniche e ogni classificazione presenta dei limiti. Il paziente con SC acuto è generalmente classificato in una di sei categorie cliniche. L'edema polmonare non sempre costituisce la complicanza responsabile della presentazione clinica[4]. La Figura 3 dimostra la potenziale sovrapposizione tra queste condizioni cliniche[205].

- **Aggravamento di uno SC cronico** (edema periferico/congestione): è generalmente presente una storia di aggravamento progressivo di uno SC cronico in corso di trattamento, unitamente ad evidenza di congestione polmonare o sistemica. Ridotti valori di PA al momento del ricovero sono correlati ad una prognosi sfavorevole.
- **Edema polmonare**: i pazienti mostrano insufficienza respiratoria severa, tachipnea e ortopnea con rantoli estesi ai campi polmonari. La saturazione arteriosa di ossigeno è solitamente <90% in aria ambiente prima del trattamento con ossigeno.
- **SC ipertensivo**: i segni e sintomi di SC sono accompagnati da elevati valori pressori e funzione sistolica ventricolare sinistra relativamente conservata. Si riscontra attivazione simpatica con tachicardia e vasocostrizione. I pazienti possono essere euvolemici o solo lievemente ipervolemici, spesso possono presentare segni di congestione polmonare ma non di congestione sistemica e sono prontamente responsivi alla terapia. La mortalità intraospedaliera è bassa.
- **Shock cardiogeno**: viene definito come evidenza di ipoperfusione tissutale indotta dallo SC dopo adeguata correzione del precarico e delle aritmie maggiori. Malgrado non siano stati identificati specifici parametri emodinamici, lo shock cardiogeno è caratterizzato da una ridotta PA sistolica (PAS, <90 mmHg o un calo della PA media >30 mmHg) e da oliguria (<0.5 ml/kg/h). Frequente è il riscontro di disturbi del ritmo. I segni di ipoperfusione d'organo e congestione polmonare si sviluppano rapidamente.
- **SC destro isolato**: è caratterizzato da una sindrome da bassa portata in assenza di congestione polmonare con pressione venosa giugulare aumentata, talvolta epatomegalia e ridotta pressione di riempimento ventricolare sinistra.
- **SCA e SC**: molti pazienti affetti da SC acuto presentano un quadro clinico e un riscontro laboratoristico di SCA[206]. Circa il 15% dei pazienti con SCA hanno segni e sintomi di SC. Gli episodi di SC acuto sono spesso associati o precipitati dalla comparsa di aritmie (bradicardia, FA, TV).

Nelle unità di terapia intensiva coronarica vengono utilizzate diverse classificazioni per lo SC acuto. La classificazione di Killip[57] è basata sui segni clinici successivi ad un IM acuto (vedi paragrafi "Premessa" e "Introduzione"), mentre la classificazione di Forrester[58] è basata, oltre che sui segni clinici, anche sui parametri emodinamici. La Figura 4 riporta una versione modificata della classificazione clinica di Forrester.

Prognosi

Recentemente, sono stati pubblicati i dati di alcuni registri ed indagini sullo SC acuto come la EuroHeart Failure Survey II[206], il registro ADHERE negli Stati Uniti[207,208] e le indagini condotte in Italia[209], Francia[210] e Finlandia[211]. Molti dei pazienti arruolati in questi registri erano soggetti anziani con rilevanti comorbilità cardiovascolari e non cardiovascolari e prognosi a breve e lungo termine infausta. Le SCA rappresentano la principale causa dello SC acuto di nuova insorgenza. La mortalità intraospedaliera risulta particolarmente elevata nei pazienti con evidenza di shock cardiogeno (dal 40% al 60%), mentre è bassa in quelli con SC acuto ipertensivo, che sono generalmente dimessi vivi e frequentemente asintomatici.

Nella EuroHeart Failure Survey II, la degenza media dei pazienti ospedalizzati per SC acuto è stata di 9 giorni. I dati dei registri indicano che quasi la metà dei pazienti ricoverati con SC acuto va incontro ad una nuova ospedalizzazione entro 12 mesi. Le stime relative all'outcome composito di morte e ospedalizzazione entro 60 giorni dal ricovero oscillano dal 30% al 50%. I fattori predittivi di prognosi sfavorevole sono simili a quelli dello SC cronico[212] (Tabella 17).

Diagnosi di scompenso cardiaco acuto

La diagnosi di SC acuto si basa sui sintomi alla presentazione e sui rilievi clinici (vedi paragrafo "Definizione e diagnosi"). Indagini appropriate come l'anamnesi, l'esame obiettivo, l'ECG, l'Rx torace, l'ecocardiografia e gli esami di laboratorio con emogasanalisi e dosaggio dei marker biochimici specifici

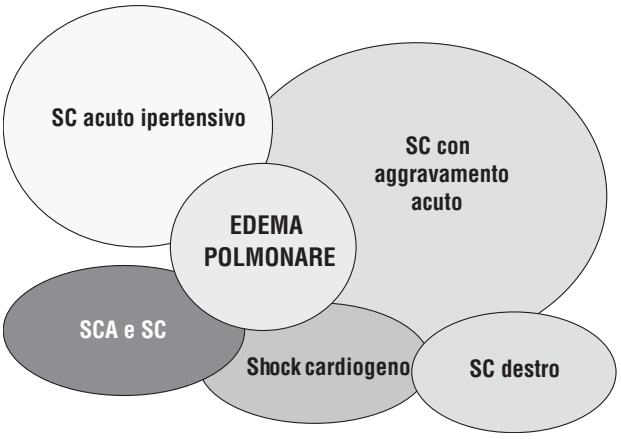

Figura 3. *Classificazione clinica dello scompenso cardiaco acuto. SC = scompenso cardiaco; SCA = sindrome coronarica acuta. Da Filippatos e Zannad[205], modificata.*

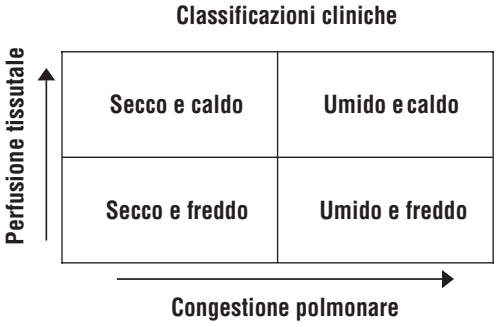

Figura 4. *Valutazione dello scompenso cardiaco con aggravamento acuto.*

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.137.181.106 Sat, 12 Oct 2024, 05:32:30

consentono di confermare e precisare la diagnosi. L'algoritmo diagnostico è simile sia per lo SC acuto *de novo* che per quello secondario ad un aggravamento dello SC cronico (vedi paragrafo "Tecniche diagnostiche" e Figura 5).

Valutazione iniziale

La valutazione sistematica della presentazione clinica è fondamentale e richiede un'anamnesi mirata ed un accurato esame obiettivo. Altrettanto importante è la valutazione della perfusione periferica, della temperatura corporea e delle pressioni di riempimento. È necessaria l'auscultazione cardiaca al fine di determinare la presenza di soffi sistolici e diastolici o di ritmi di galoppo atriale e ventricolare (S3, S4). Il riscontro di insufficienza mitralica è molto frequente nella fase acuta. Deve essere altresì identificata la presenza di stenosi o insufficienza aortica significativa. L'auscultazione toracica consente di rilevare la presenza di congestione polmonare sulla base di rantoli bibasali, accompagnati spesso da broncospasmo e solitamente indicativi di un'elevata pressione di riempimento ventricolare sinistra. La pressione di riempimento ventricolare destra è valutata sulla base del valore della pressione giugulare venosa. Nello SC cronico con aggravamento acuto è comune il riscontro di versamento pleurico.

Le indagini diagnostiche ritenute appropriate per i pazienti con SC acuto sono riportate qui di seguito. Tuttavia, le raccomandazioni si basano soprattutto sul consenso degli esperti a causa della mancanza di evidenze adeguatamente comprovate. Salvo diversamente specificato, vengono attribuiti una raccomandazione di classe I e un livello di evidenza C.

Elettrocardiogramma

L'ECG consente di ottenere informazioni preziose sulla frequenza cardiaca, sul ritmo, sulla conduzione e, spesso, sull'eziologia. L'ECG è in grado anche di evidenziare la presenza di alterazioni ischemiche del tratto ST indicative di IM con o senza sopraslivellamento del tratto ST. Il riscontro di onde Q patologiche è suggestivo di pregresso IM transmurale. All'ECG è necessario ricercare eventuali segni di ipertrofia, blocco di branca, dissincronia elettrica, intervallo QT prolungato, aritmie o perimiocardite.

Radiografia del torace

L'Rx del torace deve essere eseguito tempestivamente dopo il ricovero in tutti i pazienti con SC acuto al fine di valutare il grado di congestione polmonare e l'eventuale presenza di altre patologie polmonari o cardiache (cardiomegalia, versamento pleurico o infiltrati polmonari). Nei pazienti acuti occorre tenere in debita considerazione i limiti connessi all'esecuzione dell'esame in posizione supina.

Emogasanalisi arteriosa

L'emogasanalisi arteriosa consente di valutare i parametri di ossigenazione (pO_2) e di funzione respiratoria (pCO_2), nonché l'equilibrio acido-base (pH), e deve essere eseguita in tutti i pazienti con insufficienza respiratoria severa. La presenza di acidosi, dovuta a scarsa perfusione tissutale e ritenzione di CO_2, è associata ad una prognosi sfavorevole. La valutazione non invasiva mediante ossimetria può essere sostitutiva dell'emogasanalisi, ma non fornisce informazioni sulla pCO_2 o sullo stato dell'equilibrio acido-base, né risulta attendibile nei casi di sindrome da bassa portata o in condizioni di vasocostrizione e shock.

Test di laboratorio

La valutazione diagnostica iniziale dei pazienti con SC acuto deve comprendere emocromo completo, sodiemia, potassiemia, uricemia, creatininemia, glicemia, albuminemia, enzimi epatici e INR. Bassi livelli sierici di sodio ed elevati livelli sierici di urea e creatinina rappresentano dei fattori predittivi di prognosi infausta nello SC acuto. Talvolta, nei pazienti con SC acuto senza SCA, si può osservare una modesta elevazione delle troponine cardiache. Il riscontro di elevati livelli di troponina suggestivi di SCA è associato ad una prognosi sfavorevole[213].

Peptidi natriuretici

Il valore predittivo negativo dei livelli di BNP e NT-proBNP misurati durante la fase acuta risulta utile per escludere ragionevolmente la diagnosi di SC, anche se le evidenze disponibili a riguardo sono meno estese di quelle inerenti allo SC cronico (vedi paragrafo "Definizione e diagnosi"). Non vi è consenso sui valori di riferimento di BNP e NT-proBNP nel contesto del-

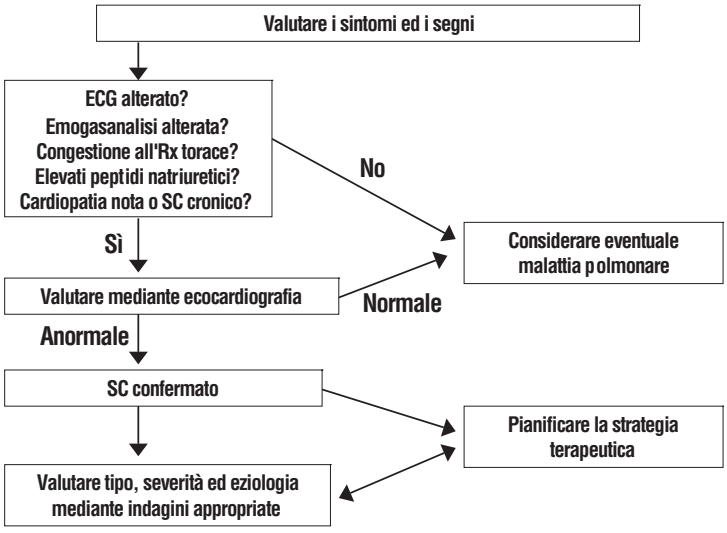

Figura 5. *Valutazione dei pazienti con sospetto scompenso cardiaco (SC) acuto.*

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.137.181.106 Sat, 12 Oct 2024, 05:32:30

lo SC acuto. In caso di edema polmonare improvviso o insufficienza mitralica **acuta**, i livelli dei peptidi natriuretici al ricovero possono essere normali. Il riscontro di elevati livelli di BNP e NT-proBNP al momento del ricovero e prima della dimissione può avere importanti implicazioni prognostiche[59,214].

Ecocardiografia

L'ecocardiografia Doppler è uno strumento fondamentale per la valutazione delle alterazioni funzionali e strutturali sottostanti o associate allo SC acuto e deve essere eseguita precocemente in tutti i pazienti con tale patologia. Spesso i rilievi ecocardiografici consentono di orientare la strategia terapeutica. L'eco-Doppler deve essere utilizzato per valutare e monitorare la funzione sistolica ventricolare destra e sinistra regionale e globale, la funzione diastolica, la struttura e la funzione valvolare, l'eventuale patologia pericardica, le complicanze meccaniche dell'IM e la presenza di dissincronia. La valutazione non invasiva e semiquantitativa della pressione di riempimento ventricolare destra e sinistra, della gittata sistolica e della pressione polmonare può influenzare la strategia terapeutica. Uno studio eco-Doppler appropriato, ripetuto durante l'ospedalizzazione, consente spesso di ovviare alla valutazione e/o monitoraggio invasivi.

Strumentazione e monitoraggio dei pazienti con scompenso cardiaco acuto

Il monitoraggio del paziente con SC acuto deve essere iniziato appena possibile dopo l'arrivo in pronto soccorso, congiuntamente alle altre indagini diagnostiche finalizzate ad individuare tanto l'eziologia primaria quanto la risposta al trattamento iniziale.

Monitoraggio non invasivo

In tutti i pazienti critici è obbligatorio procedere sia al monitoraggio dei routinari parametri di base, cioè temperatura corporea, frequenza respiratoria e cardiaca, PA, ossigenazione e diuresi, sia all'esecuzione dell'ECG. In tutti i pazienti instabili trattati con una frazione di ossigeno inspirata (FiO_2) maggiore di quella rilevabile nell'aria deve essere utilizzato sistematicamente l'ossimetro pulsatile, con registrazione dei parametri ad intervalli regolari nei pazienti con SC acuto sottoposti ad ossigenoterapia.

Monitoraggio invasivo

Accesso arterioso

Le indicazioni per l'inserimento di un catetere arterioso comprendono la necessità di un'analisi battito-battito della PA, per la presenza di instabilità emodinamica, e l'esecuzione di ripetuti campionamenti ematici.

Raccomandazione di classe IIa, livello di evidenza C

Accesso venoso centrale

I cateteri venosi centrali permettono l'accesso alla circolazione venosa centrale e sono quindi utili per la somministrazione di liquidi e di farmaci e per monitorare la pressione venosa centrale e la saturazione venosa di ossigeno, consentendo di ottenere una stima del trasporto di ossigeno.

Raccomandazione di classe IIa, livello di evidenza C

Catetere arterioso polmonare

Sebbene l'inserimento di un catetere arterioso polmonare non sia generalmente necessario per la diagnosi di SC acuto, può rivelarsi utile per distinguere un meccanismo cardiogeno da uno non cardiogeno in pazienti con quadro clinico complesso con concomitante patologia cardiaca o polmonare, soprattutto quando è difficile ottenere i rilievi ecocardiografici. Il catetere arterioso polmonare può essere utile anche nei pazienti emodinamicamente instabili che non rispondono in maniera adeguata al trattamento convenzionale.

Tenuto conto che l'incidenza di complicanze correlate al posizionamento di un catetere arterioso polmonare aumenta in proporzione alla durata del suo impiego, è importante definire chiaramente gli obiettivi da perseguire prima di procedere all'inserimento del catetere. Nei pazienti con stenosi mitralica, insufficienza aortica, malattia polmonare ostruttiva, interdipendenza ventricolare, elevata pressione delle vie aeree o con respiratore automatico o ventricolo sinistro rigido, la pressione di incuneamento capillare polmonare non riflette in modo accurato la pressione telediastolica ventricolare sinistra. L'insufficienza tricuspidale severa, di frequente riscontro nei pazienti con SC acuto, può portare ad una stima poco attendibile della portata cardiaca misurata mediante termodiluizione.

Raccomandazione di classe IIb, livello di evidenza B

Angiografia coronarica

In caso di SC acuto con evidenza clinica di ischemia, ad esempio angina instabile o SCA, i pazienti che non presentano delle precise controindicazioni possono essere sottoposti ad angiografia coronarica. Quando tecnicamente possibile, deve essere presa in considerazione l'opportunità di eseguire un intervento di rivascolarizzazione (PCI/CABG) in pazienti selezionati con un profilo di rischio accettabile. È stato dimostrato che un trattamento riperfusivo efficace determina un miglioramento della prognosi[215].

Raccomandazione di classe I, livello di evidenza B

In ragione del fatto che nella maggior parte dei casi lo SC acuto è associato a CAD, la diagnosi di CAD è importante ai fini decisionali sia per quanto riguarda la terapia, ad esempio con inibitori della glicoproteina IIb/IIIa, farmaci antipiastrinici orali o statine, sia per la pianificazione di un'eventuale procedura di rivascolarizzazione.

Organizzazione della strategia terapeutica nello scompenso cardiaco acuto

L'obiettivo primario consiste innanzitutto nel conseguire un miglioramento della sintomatologia e nello stabilizzare le condizioni emodinamiche (Tabella 27 e Figura 6). Il trattamento dei pazienti ospedalizzati richiede una strategia terapeutica ben definita con obiettivi perseguibili, così come un'accurata pianificazione del follow-up prima della dimissione. Nei casi in cui l'episodio acuto non abbia presentato un'evoluzione verso la fase cronica, in molti pazienti è richiesto un trattamento a lungo termine. Il trattamento dello SC acuto deve essere seguito possibilmente tramite programmi gestionali dedicati, secondo le raccomandazioni riportate in queste linee guida.

Raccomandazione di classe I, livello di evidenza B

Trattamento

Il trattamento dello SC acuto comprende un'ampia gamma di farmaci ma, in virtù della scarsità dei dati derivanti dagli studi clinici, il loro impiego avviene per lo più su base empirica.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.137.181.106 Sat, 12 Oct 2024, 05:32:30

Tabella 27. Obiettivi terapeutici nei pazienti con scompenso cardiaco acuto.

Obiettivi immediati
Migliorare la sintomatologia
Ripristinare un'adeguata ossigenazione
Migliorare la perfusione d'organo e lo stato emodinamico
Limitare il danno renale/cardiaco
Ridurre al minimo la degenza in UTIC
Obiettivi intermedi (in ospedale)
Stabilizzare il paziente ed ottimizzare la strategia terapeutica
Iniziare una terapia farmacologica adeguata (salva-vita)
Considerare una terapia con impianto di dispositivi in particolari pazienti
Ridurre al minimo la degenza ospedaliera
Obiettivi pre-dimissione e a lungo termine
Pianificare la strategia di follow-up
Istruire il paziente ed iniziare opportune modifiche dello stile di vita
Definire un'adeguata profilassi secondaria
Prevenire la riospedalizzazione precoce
Migliorare la qualità di vita e la sopravvivenza

UTIC = unità di terapia intensiva coronarica.

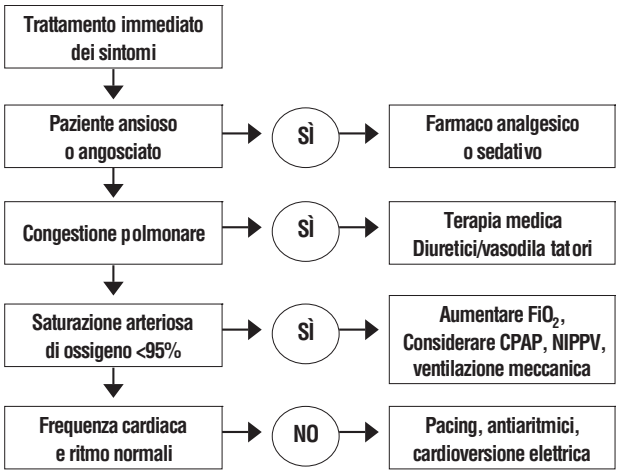

Figura 6. *Algoritmo per il trattamento iniziale del paziente con scompenso cardiaco acuto.*
CPAP = pressione positiva continua delle vie aeree; FiO_2 = frazione di ossigeno inspirata; NIPPV = ventilazione non invasiva a pressione positiva.

Non sono disponibili sufficienti dati di outcome a lungo termine. Negli studi condotti sullo SC acuto, la maggior parte dei farmaci sono risultati efficaci nel migliorare lo stato emodinamico ma, di contro, non hanno dimostrato alcun effetto in termini di riduzione della mortalità. I potenziali limiti di questi studi risiedono nell'eterogeneità della popolazione esaminata e nel ritardo tra l'arrivo in ospedale e l'inizio del trattamento.

Le opzioni terapeutiche ritenute appropriate per i pazienti con SC acuto sono riportate qui di seguito. Tuttavia, le raccomandazioni si basano soprattutto sul consenso degli esperti a causa della mancanza di evidenze adeguatamente comprovate da studi clinici randomizzati. Pertanto, salvo diversamente specificato, viene attribuito un livello di evidenza C.

Ossigenoterapia

Nei pazienti ipossiemici si raccomanda di somministrare quanto prima l'ossigeno al fine di conseguire una saturazione arteriosa almeno del 95% (>90% nei pazienti con BPCO). Particolare attenzione deve essere posta nei pazienti con severa patologia ostruttiva delle vie aeree al fine di prevenire l'ipercapnia.

Raccomandazione di classe I, livello di evidenza C

Ventilazione non invasiva

INDICAZIONI

Per ventilazione non invasiva (NIV) si intendono tutte quelle modalità di assistenza ventilatoria che non richiedono l'intubazione endotracheale ma utilizzano una maschera facciale ben aderente. La NIV con pressione positiva di fine espirazione (PEEP) deve essere presa in considerazione il più precocemente possibile in tutti i pazienti con edema polmonare acuto cardiogeno o con SC acuto ipertensivo, in quanto consente di ottenere un miglioramento dei parametri clinici, compresa l'insufficienza respiratoria. La NIV con PEEP migliora la funzione ventricolare sinistra per effetto di una riduzione del postcarico. La NIV deve essere utilizzata con cautela in caso di shock cardiogeno ed insufficienza ventricolare destra.

Raccomandazione di classe IIa, livello di evidenza B

PUNTI CHIAVE

- Tre recenti metanalisi hanno riportato che l'applicazione precoce della NIV in pazienti con edema polmonare acuto cardiogeno è associata ad una riduzione sia della necessità di intubazione endotracheale che della mortalità a breve termine. Tuttavia, nello studio 3CPO, un RCT di ampie dimensioni, il miglioramento dei parametri clinici mediante NIV non si è tradotto in una riduzione della mortalità[216-219].
- L'intubazione endotracheale e la ventilazione meccanica devono essere riservate solo a quei pazienti nei quali la somministrazione di ossigeno mediante maschera facciale o NIV risulta inadeguata e nei pazienti con evidenza di insufficienza respiratoria ingravescente o esaurimento muscolare quale conseguenza dell'ipercapnia.

CONTROINDICAZIONI

- Pazienti impossibilitati a cooperare (paziente in stato di incoscienza o d'ansia, deficit cognitivo severo).
- Necessità immediata di intubazione endotracheale a causa di ipossia progressiva potenzialmente letale.
- Cautela nei pazienti affetti da grave patologia ostruttiva delle vie aeree.

Modalità di impiego della ventilazione non invasiva

AVVIO

- Inizialmente deve essere applicata una PEEP di 5-7.5 cmH_2O da incrementare gradualmente fino a 10 cmH_2O in relazione alla risposta clinica; la FiO_2 erogata deve essere $\geq$0.40.

DURATA

- Generalmente 30 min/h se persiste il miglioramento dello stato dispnoico del paziente e della saturazione di ossigeno senza applicare la pressione positiva continua delle vie aeree.

POTENZIALI EFFETTI AVVERSI

- Aggravamento dell'insufficienza ventricolare destra severa
- Secchezza delle mucose per uso continuo e prolungato

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.137.181.106 Sat, 12 Oct 2024, 05:32:30

- Ipercapnia
- Ansietà o claustrofobia
- Pneumotorace
- Aspirazione

Morfina e suoi analoghi nello scompenso cardiaco acuto

La morfina è indicata nelle fasi iniziali del trattamento dei pazienti ospedalizzati con SC acuto severo, soprattutto a fronte di uno stato di agitazione, di dispnea, ansietà o dolore toracico[220-222]. Nei pazienti affetti da SC acuto, la morfina produce un alleviamento della dispnea così come di altri sintomi e può indurre una maggiore cooperazione da parte del paziente durante l'applicazione della NIV. Le evidenze a supporto dell'impiego della morfina nel contesto dello SC acuto sono limitate.

- Nei pazienti con SC acuto può essere somministrato un bolo endovenoso di 2.5-5 mg di morfina non appena inserita l'agocannula. Se necessario, questo dosaggio può essere ripetuto.
- È necessario il monitoraggio della respirazione.
- La nausea è frequente e può richiedere una terapia antiemetica.
- Cautela nei pazienti con ipotensione, bradicardia, blocco atrioventricolare avanzato o ritenzione di CO_2.

Diuretici dell'ansa

INDICAZIONI

- Nei pazienti affetti da SC acuto con sintomatologia dovuta a congestione e sovraccarico di volume è raccomandata la somministrazione di diuretici per via endovenosa (Tabella 28).

Raccomandazione di classe I, livello di evidenza B

PUNTI CHIAVE

- I benefici a livello sintomatico e l'accettazione generalizzata nella pratica clinica del trattamento acuto con diuretici hanno fatto sì che questi farmaci non siano mai stati formalmente valutati in RCT su vasta scala[223-226].
- I pazienti con ipotensione (PAS <90 mmHg), iponatriemia severa o acidosi sono raramente responsivi al trattamento diuretico.
- Dosi elevate di diuretici possono provocare ipovolemia o iponatriemia ed aumentano la probabilità di sviluppare ipotensione successivamente all'avvio della terapia con ACE-inibitori o ARB.
- Opzioni terapeutiche alternative, come la somministrazione di vasodilatatori per via endovenosa, possono rendere non necessaria una terapia diuretica ad alte dosi.

Modalità di impiego dei diuretici dell'ansa nello scompenso cardiaco acuto

- La dose iniziale raccomandata è costituita da un bolo endovenoso di 20-40 mg di furosemide (0.5-1 mg di bumetanide; 10-20 mg di torasemide), che deve essere somministrato al momento del ricovero. Nella fase iniziale, i pazienti devono essere valutati con regolarità al fine di controllare la diuresi. A tale scopo, è generalmente consigliabile posizionare un catetere vescicale, che consente anche di valutare rapidamente la risposta al trattamento.
- Nei pazienti con evidenza di sovraccarico di volume può essere incrementata la posologia della furosemide endovenosa in relazione al grado di funzionalità renale e alla storia di trattamento cronico con diuretici *per os*. In questi pazienti, dopo la somministrazione iniziale, può essere presa in considerazione l'infusione continua. Il dosaggio totale di furosemide deve essere <100 mg nelle prime 6h e 240 mg nelle prime 24h.

ASSOCIAZIONE CON ALTRI DIURETICI

I tiazidici, associati ai diuretici dell'ansa, possono rivelarsi utili nel caso di fenomeni di resistenza a questa categoria di farmaci. Nello SC acuto con sovraccarico di volume, i tiazidici (idroclorotiazide 25 mg *per os*) e gli antialdosteronici (spironolattone, eplerenone 25-50 mg *per os*) possono essere utilizzati in combinazione con i diuretici dell'ansa. L'associazione di questi farmaci a basse dosi si è dimostrata spesso più efficace e gravata da meno effetti collaterali rispetto alla somministrazione di dosaggi più elevati di un singolo farmaco.

Tabella 28. Indicazioni e posologia dei diuretici nello scompenso cardiaco acuto.

Ritenzione idrica	Diuretico	Dose giornaliera (mg)	Commenti
Moderata	Furosemide o	20-40	Per via orale o e.v. a seconda dei sintomi clinici
	bumetanide o	0.5-1	Incrementare la dose in base alla risposta clinica
	torasemide	10-20	Monitorare la PA e i livelli di K, Na e creatinina
Severa	Furosemide	40-100	e.v. Incrementare il dosaggio
	Infusione di furosemide	(5-40 mg/h)	Preferibile al bolo ad alte dosi
	Bumetanide	1-4	Per via orale o e.v.
	Torasemide	20-100	Per via orale
Refrattaria ai diuretici dell'ansa	Aggiungere idroclorotiazide o	50-100	L'associazione è preferibile ad una dose molto alta del solo diuretico dell'ansa
	metolazone o	2.5-10	È più efficace se la clearance della creatinina è <30 ml/min
	spironolattone	25-50	Lo spironolattone è il farmaco di scelta in assenza di insufficienza renale e se i livelli di K sono normali o bassi
Associata ad alcalosi	Acetazolamide	0.5	e.v.
Refrattaria ai diuretici dell'ansa e ai tiazidici	Aggiungere dopamina (vasodilatazione renale) o dobutamina		Considerare l'ultrafiltrazione o l'emodialisi in caso di concomitante insufficienza renale
			Iponatriemia

PA = pressione arteriosa.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.137.181.106 Sat, 12 Oct 2024, 05:32:30

POTENZIALI EFFETTI AVVERSI DEI DIURETICI DELL'ANSA
- Ipokaliemia, iponatriemia, iperuricemia.
- Ipovolemia e disidratazione; occorre valutare frequentemente la diuresi.
- Attivazione neurormonale.
- Possono aggravare l'ipotensione successivamente all'avvio della terapia con ACE-inibitori/ARB.

Antagonisti della vasopressina

Sono stati identificati diversi tipi di recettori della vasopressina: la stimolazione dei recettori V1a si associa a vasocostrizione, mentre quella dei recettori V2, situati a livello renale, comporta un aumentato assorbimento di acqua. I due antagonisti della vasopressina che sono stati maggiormente oggetto di studio sono il conivaptan (un duplice antagonista dei recettori V1a/V2) per il trattamento dell'iponatriemia, e il tolvaptan (un antagonista selettivo orale del recettore V2) per il trattamento dello SC acuto. Nello studio EVEREST, il tolvaptan si è dimostrato efficace nell'alleviare la sintomatologia e nel favorire un calo ponderale durante la fase acuta, ma non è stata osservata alcuna riduzione della mortalità e morbilità ad 1 anno[227].

Vasodilatatori

I vasodilatatori sono raccomandati nella fase iniziale dello SC acuto nei pazienti che non presentano ipotensione sintomatica, PAS <90 mmHg o grave patologia valvolare ostruttiva. La posologia raccomandata per i vasodilatatori è riportata nella Tabella 29.

Raccomandazione di classe I, livello di evidenza B

INDICAZIONI

I nitrati per via endovenosa e il nitroprussiato di sodio sono raccomandati nei pazienti con SC acuto che presentano una PAS >110 mmHg e possono essere utilizzati con cautela nei pazienti con PAS compresa tra 90 e 110 mmHg. Questi vasodilatatori determinano una riduzione della PAS, della pressione di riempimento ventricolare sinistra e destra e delle resistenze vascolari sistemiche, nonché migliorano la dispnea. Il flusso coronarico permane inalterato a meno che non si verifichi un'eccessiva riduzione della PA diastolica[228,229].

PUNTI CHIAVE
- I vasodilatatori riducono la congestione polmonare senza generalmente compromettere la gittata sistolica o aumentare la richiesta miocardica di ossigeno nello SC acuto, specie nei pazienti con SCA.
- I calcioantagonisti non sono raccomandati per il trattamento dello SC acuto.
- I vasodilatatori devono essere evitati nei pazienti con SC acuto con PAS <90 mmHg, in quanto possono provocare una riduzione della perfusione d'organo.
- È necessario prevenire lo sviluppo di ipotensione, soprattutto nei pazienti con insufficienza renale.
- Nei pazienti con stenosi aortica si può osservare marcata ipotensione successivamente all'avvio del trattamento con vasodilatatori per via endovenosa.

MODALITÀ DI IMPIEGO DEI VASODILATATORI NELLO SCOMPENSO CARDIACO ACUTO

I nitrati (nitroglicerina, isosorbide mononitrato e isosorbide dinitrato), il nitroprussiato di sodio e la nesiritide vengono somministrati in infusione continua. La nitroglicerina è il farmaco maggiormente utilizzato nello SC acuto, esercitando un'azione prevalentemente venodilatatrice. Il nitroprussiato di sodio è un potente vasodilatatore che induce una riduzione sia del precarico che del postcarico. La nesiritide, una forma ricombinante del BNP, è un vasodilatatore sia arteriolare che venoso con effetti positivi, anche se di lieve entità, sulla diuresi e natriuresi.
- Si raccomanda di somministrare la nitroglicerina nella fase iniziale dello SC acuto, spesso seguita da infusione continua di nitroglicerina, nitroglicerina spray 400 μg (2 inalazioni) ogni 5-10 min, nitrato per via orale (isosorbide dinitrato 1 o 3 mg) o nitroglicerina per via sublinguale 0.25-0.5 mg.
- La dose iniziale raccomandata di nitroglicerina per via endovenosa è di 10-20 μg/min, con incrementi posologici di 5-10 μg/min ogni 5-10 min quando necessario.
- Si raccomanda di incrementare gradualmente il dosaggio e di eseguire ripetute misurazioni della PA per prevenire un calo troppo rapido della PAS. Solitamente non è necessario l'accesso arterioso, ma questo può facilitare la regolazione del dosaggio nei pazienti che presentano pressioni *borderline*.
- Il nitroprussiato di sodio per via endovenosa deve essere somministrato con cautela. La velocità di infusione iniziale

Tabella 29. Indicazioni e posologia dei vasodilatatori per via endovenosa nello scompenso cardiaco acuto.

Vasodilatatore	Indicazione	Posologia	Principali effetti collaterali	Altro
Nitroglicerina	Congestione/edema polmonare PA >90 mmHg	Iniziare con 10-20 μg/min, aumentare fino a 200 μg/min	Ipotensione, cefalea	Sviluppo di tolleranza con l'uso prolungato
Isosorbide dinitrato	Congestione/edema polmonare PA >90 mmHg	Iniziare con 1 mg/h, aumentare fino a 10 mg/h	Ipotensione, cefalea	Sviluppo di tolleranza con l'uso prolungato
Nitroprussiato	SC ipertensivo, congestione/edema polmonare PA >90 mmHg	Iniziare con 0.3 μg/kg/min, aumentare fino a 5 μg/kg/min	Ipotensione, tossicità da isocianati	Il farmaco è fotosensibile
Nesiritide[a]	Congestione/edema polmonare PA >90 mmHg	Bolo da 2 μg/kg + infusione 0.015-0.03 μg/kg/min	Ipotensione	

PA = pressione arteriosa; SC = scompenso cardiaco.
[a]non in commercio in molti paesi membri dell'ESC.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.137.181.106 Sat, 12 Oct 2024, 05:32:30

deve essere 0.3 μg/kg/min con incrementi posologici fino a 5 μg/kg/min. È raccomandato l'accesso arterioso.
- La nesiritide per via endovenosa può inizialmente essere somministrata con o senza bolo ad una velocità di infusione di 0.015-0.03 μg/kg/min. È generalmente opportuno eseguire il monitoraggio non invasivo della PA. Non è raccomandata l'associazione con altri vasodilatatori per via endovenosa. Nella maggior parte dei paesi europei, questo farmaco non è in commercio.

POTENZIALI EFFETTI AVVERSI

L'impiego dei nitrati si associa frequentemente a cefalea. Di solito, si osserva tachifilassi nell'arco di 24-48h, che richiede un incremento graduale del dosaggio. Il nitroprussiato di sodio deve essere somministrato con cautela nei pazienti con SCA, in quanto spesso può insorgere ipotensione improvvisa. Si può verificare ipotensione anche in seguito alla somministrazione endovenosa di nitroglicerina o all'infusione di nesiritide.

Farmaci inotropi (Tabella 30)

I farmaci inotropi sono indicati nei pazienti con sindrome da bassa portata, in presenza di segni di ipoperfusione o congestione nonostante trattamento con vasodilatatori e/o diuretici finalizzato al miglioramento della sintomatologia. La Figura 7 illustra un algoritmo terapeutico basato sui valori di PAS, mentre la Figura 8 riporta un algoritmo terapeutico basato sulla valutazione clinica della pressione di riempimento e della perfusione.

Raccomandazione di classe IIa, livello di evidenza B

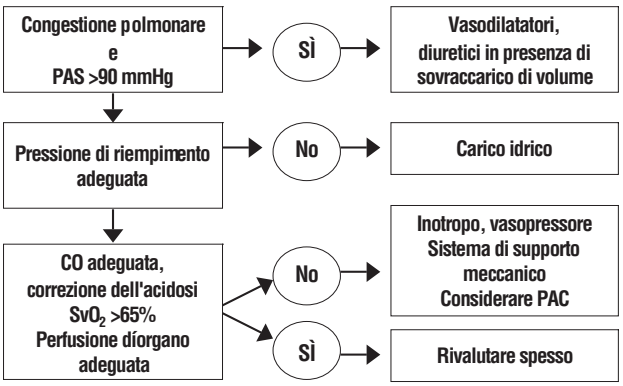

Figura 8. *Strategia terapeutica per lo scompenso cardiaco acuto basata sulla rilevazione della pressione di riempimento ventricolare sinistra.*
CO = portata cardiaca; PAC = catetere arterioso polmonare; PAS = pressione arteriosa sistolica; SvO_2 = saturazione venosa di ossigeno.

INDICAZIONI ALLA TERAPIA INOTROPA

I farmaci inotropi devono essere somministrati unicamente in pazienti con bassi valori di PAS e basso indice cardiaco che

Tabella 30. Posologia dei farmaci inotropi positivi nello scompenso cardiaco acuto.

	Bolo	Velocità di infusione
Dobutamina	No	2-20 μg/kg/min (β+)
Dopamina	No	<3 μg/kg/min: effetto renale (δ+) 3-5 μg/kg/min: effetto inotropo (β+) >5 μg/kg/min: (β+), effetto vasopressorio (α+)
Milrinone	25-75 μg/kg in 10-20 min	0.375-0.75 μg/kg/min
Enoximone	0.25-0.75 mg/kg	1.25-7.5 μg/kg/min
Levosimendan[a]	12 μg/kg in 10 min (facoltativo)[b]	0.1 μg/kg/min che può essere diminuita a 0.05 o aumentata a 0.2 μg/kg/min
Noradrenalina	No	0.2-1.0 μg/kg/min
Adrenalina	Bolo: 1 mg può essere somministrato e.v. al momento della rianimazione e ripetuto ogni 3-5 min	0.05-0.5 μg/kg/min

[a]questo farmaco ha anche proprietà vasodilatatrici; [b]nei pazienti con ipotensione (pressione arteriosa sistolica <100 mmHg) è raccomandato di iniziare la terapia senza il bolo.

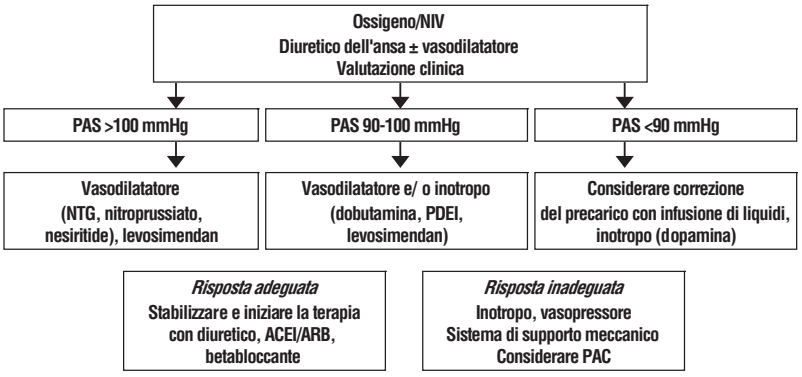

Figura 7. *Strategia terapeutica per lo scompenso cardiaco acuto basata sulla rilevazione della pressione arteriosa sistolica.*
ACEI = inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina; ARB = antagonisti recettoriali dell'angiotensina; NIV = ventilazione non invasiva; NTG = nitroglicerina; PAC = catetere arterioso polmonare; PAS = pressione arteriosa sistolica; PDEI = inibitori delle fosfodiesterasi.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.137.181.106 Sat, 12 Oct 2024, 05:32:30

presentano segni di ipoperfusione o congestione[230-237]. I segni di ipoperfusione comprendono ipersensibilità al freddo, cute umida, nei pazienti con vasocostrizione indotta dall'acidosi, danno renale, disfunzione epatica e alterazioni dello stato mentale. Il trattamento deve essere riservato ai pazienti che mostrano dilatazione ed ipocinesia ventricolare.

Quando necessario, i farmaci inotropi devono essere somministrati il prima possibile e devono essere sospesi non appena sia stata ripristinata un'adeguata perfusione d'organo e/o a fronte di una riduzione della congestione. Possono risultare efficaci nel migliorare lo stato clinico ed emodinamico dei pazienti con SC acuto, ma al contempo possono favorire ed accelerare alcuni meccanismi fisiopatologici in grado di aumentare ulteriormente il danno miocardico e di sfociare in un'aumentata mortalità a breve e a lungo termine.

In alcuni casi di shock cardiogeno, gli inotropi sono efficaci nello stabilizzare i pazienti a rischio di progressivo collasso emodinamico oppure possono svolgere la funzione di terapia ponte in attesa di poter eseguire un trattamento definitivo, come l'impianto di dispositivi di assistenza meccanica al circolo o di assistenza ventricolare e il trapianto cardiaco. L'infusione della maggior parte degli inotropi è accompagnata da un'aumentata incidenza di aritmie sia atriali che ventricolari. Nei pazienti con FA, la dobutamina/dopamina può influenzare la conduzione a livello del nodo atrioventricolare e favorire l'insorgenza di tachiaritmie. Sono richiesti il monitoraggio continuo e la teletrasmissione dell'ECG.

Dobutamina

La dobutamina è un agente inotropo positivo il cui meccanismo d'azione consiste nella stimolazione dei recettori β_1 con conseguenti effetti inotropi e cronotropi positivi dose-dipendenti. Generalmente la velocità di infusione iniziale è di 2-3 μg/kg/min senza dose di carico. La velocità di infusione può poi essere progressivamente modificata in base ai sintomi, alla risposta della diuresi e allo stato clinico. I suoi effetti emodinamici sono correlati al dosaggio, che può essere aumentato fino a 15 μg/kg/min. Occorre eseguire il monitoraggio invasivo o non invasivo della PA. Nei pazienti in terapia con betabloccanti, può essere necessario aumentare il dosaggio fino a 20 μg/kg/min allo scopo di ottenere un effetto inotropo[234]. Cessata l'infusione, il farmaco viene eliminato rapidamente. Particolare attenzione deve essere posta allo svezzamento del paziente dal farmaco. È importante procedere ad una lenta e graduale riduzione del dosaggio (ad esempio di 2 μg/kg/min per volta), ottimizzando contemporaneamente la terapia orale.

Raccomandazione di classe IIa, livello di evidenza B

Dopamina

La dopamina è un altro farmaco inotropo, che agisce sui recettori β-adrenergici mediante meccanismi sia diretti che indiretti con conseguente incremento della contrattilità miocardica e della portata cardiaca. Somministrata a basse dosi ($\leq$2-3 mg/kg/min), stimola i recettori dopaminergici, ma esercita effetti quasi nulli sulla diuresi. La dopamina può essere impiegata a dosi più elevate per prevenire una riduzione della PAS, ma comporta un aumentato rischio di tachicardia, aritmia, stimolazione α-adrenergica con vasocostrizione. La dopamina e la dobutamina devono essere somministrate con cautela nei pazienti con una frequenza cardiaca >100 b/min[232]. A dosi elevate, la stimolazione dei recettori α-adrenergici può provocare vasocostrizione ed un aumento delle resistenze vascolari sistemiche. La dopamina a basse dosi viene spesso somministrata in associazione alla dobutamina ad alte dosi.

Raccomandazione di classe IIb, livello di evidenza C

Milrinone ed enoximone

Il milrinone e l'enoximone sono due inibitori della fosfodiesterasi (PDE) di tipo III che vengono utilizzati nella pratica clinica. Questi farmaci inibiscono la degradazione dell'AMP ciclico ed hanno effetti inotropi e vasodilatatori periferici, determinando un aumento della portata cardiaca e della gittata sistolica con concomitante calo della PA polmonare, della pressione di incuneamento capillare polmonare e delle resistenze vascolari polmonari. Poiché il loro sito d'azione è distale ai recettori β-adrenergici, gli inibitori delle PDE mantengono i loro effetti anche in caso di simultanea terapia con betabloccanti[236]. Il milrinone e l'enoximone vengono somministrati in infusione continua, possibilmente preceduta da un bolo, nei pazienti con PA ben controllata. Particolare cautela deve essere posta nel somministrare gli inibitori delle PDE nei pazienti con CAD, in quanto possono indurre un aumento della mortalità a medio termine[231].

Raccomandazione di classe IIb, livello di evidenza B

Levosimendan

Il levosimendan è un farmaco calcio-sensibilizzante che migliora la contrattilità cardiaca legandosi alla troponina C all'interno dei cardiomiociti. Esercita significativi effetti vasodilatatori favorendo l'apertura dei canali del potassio ATP-dipendenti e svolge una leggera attività di blocco sulla PDE. Nei pazienti con aggravamento acuto dello SC, l'infusione di levosimendan determina un aumento della portata cardiaca e della gittata sistolica e una riduzione della pressione di incuneamento capillare polmonare e delle resistenze vascolari polmonari e sistemiche. I suoi effetti emodinamici sono prolungati e persistono per alcuni giorni. Il levosimendan può essere efficace nei pazienti con insufficienza cardiaca cronica scompensata. In considerazione del fatto che i suoi effetti inotropi sono indipendenti dalla stimolazione β-adrenergica, può rappresentare una valida alternativa per i pazienti in terapia con betabloccanti. Il trattamento con levosimendan è associato ad un leggero incremento della frequenza cardiaca e ad una riduzione della PA, soprattutto quando viene somministrata una dose di carico[235,237].

Generalmente, il levosimendan viene somministrato mediante iniezione in bolo (3-12 μg/kg) in 10 min, seguita da infusione continua (0.05-0.2 μg/kg/min per 24h). Una volta accertato che le condizioni si sono stabilizzate, può essere aumentata la velocità di infusione. Nei pazienti con PAS <100 mmHg l'infusione non deve essere preceduta dal bolo al fine di prevenire lo sviluppo di ipotensione.

Raccomandazione di classe IIa, livello di evidenza B

Vasopressori

I vasopressori (noradrenalina) non sono raccomandati come farmaci di prima scelta o sono unicamente indicati in caso di shock cardiogeno quando un carico di liquidi associato alla somministrazione di agenti inotropi non sia sufficiente a ripristinare una PAS >90 mmHg e un'adeguata perfusione d'organo, nonostante un miglioramento della portata cardiaca. Nei pazienti con SC acuto e sepsi può essere indicata la somministrazione di vasopressori. Dato che lo shock cardiogeno è ge-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.137.181.106 Sat, 12 Oct 2024, 05:32:30

neralmente associato ad un aumento delle resistenze vascolari sistemiche, i farmaci vasopressori devono essere utilizzati con cautela e devono essere sospesi quanto prima possibile. In presenza di shock cardiogeno, può essere somministrata la noradrenalina in combinazione con uno qualsiasi degli inotropi sopramenzionati, preferibilmente in infusione mediante accesso venoso centrale. Si consiglia particolare cautela nel caso di associazione con dopamina, in quanto quest'ultima esercita già di per sé effetti vasopressori. L'adrenalina non è raccomandata come farmaco inotropo o vasopressore nei pazienti con shock cardiogeno e deve essere utilizzata soltanto come terapia di salvataggio in caso di arresto cardiaco.

Raccomandazione di classe IIb, livello di evidenza C

Glicosidi cardiaci

Nello SC acuto, i glicosidi cardiaci aumentano lievemente la portata cardiaca e diminuiscono la pressione di riempimento. Possono rivelarsi utili per rallentare la frequenza ventricolare in corso di FA tachicardica.

Raccomandazione di classe IIb, livello di evidenza C

Algoritmo terapeutico per lo scompenso cardiaco acuto

Dopo la valutazione iniziale, in tutti i pazienti è da considerare l'opportunità di procedere ad ossigenoterapia e NIV. L'obiettivo terapeutico nella fase preospedaliera e nella sala di emergenza consiste nel conseguire un miglioramento dell'ossigenazione tissutale ed una stabilizzazione dello stato emodinamico al fine di alleviare la sintomatologia e consentire l'esecuzione degli interventi successivi (Figura 6). Una strategia terapeutica specifica deve basarsi sulla seguente differenziazione delle condizioni cliniche:

- **Insufficienza cardiaca cronica scompensata**: sono raccomandati i vasodilatatori unitamente ai diuretici dell'ansa. Prendere in considerazione dosi più elevate di diuretici in presenza di disfunzione renale o in caso di terapia cronica con diuretici. I farmaci inotropi devono essere somministrati nei pazienti con ipotensione e segni di ipoperfusione d'organo.
- **Edema polmonare**: generalmente è indicata la morfina, specie quando la dispnea è accompagnata da dolore e stato d'ansia. I vasodilatatori sono raccomandati nei pazienti con PA normale-alta, i diuretici in quelli con sovraccarico di volume o ritenzione idrica. I farmaci inotropi devono essere somministrati nei pazienti con ipotensione e segni di ipoperfusione d'organo. L'intubazione endotracheale e la ventilazione meccanica possono essere necessarie per ottenere un'adeguata ossigenazione.
- **SC ipertensivo**: i vasodilatatori sono raccomandati sotto stretto monitoraggio e in associazione a trattamento con diuretici a basse dosi nei pazienti con sovraccarico di volume o edema polmonare.
- **Shock cardiogeno**: quando indicato, è raccomandato un carico di liquidi (250 ml/10 min) seguito dalla somministrazione di farmaci inotropi qualora la PAS permanga al di sotto di 90 mmHg. Se la terapia inotropa non consente di raggiungere adeguati valori di PAS e persistono segni di ipoperfusione, può essere aggiunta la noradrenalina da utilizzare con estrema cautela. Deve essere presa in considerazione l'opportunità di procedere a contropulsazione aortica o ad intubazione endotracheale. L'impianto di LVAD può essere preso in esame nei pazienti con SC acuto dovuto a cause potenzialmente reversibili in attesa di valutare la risposta al trattamento (intervento chirurgico o ristabilimento delle condizioni cliniche).
- **SC destro**: un carico di liquidi è generalmente inefficace. La ventilazione meccanica deve essere evitata. In caso di segni di ipoperfusione d'organo devono essere somministrati i farmaci inotropi. Sospettare la presenza di embolia polmonare o IM ventricolare destro.
- **SC acuto e SCA**: tutti i pazienti con SCA e segni e sintomi di SC devono essere sottoposti ad ecocardiografia che consente di valutare la funzione sistolica e diastolica del ventricolo sinistro e la funzione valvolare e permette di escludere la presenza di altre anomalie cardiache o di complicanze meccaniche post-IM.

Raccomandazione di classe I, livello di evidenza C

Nei pazienti con SCA complicata da SC acuto, una riperfusione precoce può tradursi in un miglioramento della prognosi (Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. Eur Heart J 2008, doi:10.1093/eurheartj/ehn416, in corso di stampa). Quando né l'angioplastica coronarica né la chirurgia coronarica siano immediatamente disponibili, o comunque non possano essere eseguite precocemente, nei pazienti con IM associato a sopraslivellamento del tratto ST è raccomandata la terapia fibrinolitica, che deve essere istituita rapidamente. La chirurgia d'urgenza è indicata nei pazienti con complicanze meccaniche post-IM. In caso di shock cardiogeno secondario a SCA, prendere quanto prima in considerazione l'opportunità di eseguire la contropulsazione aortica, l'angiografia coronarica o la rivascolarizzazione (angioplastica primaria).

Raccomandazione di classe I, livello di evidenza C

Trattamento dei pazienti con aggravamento acuto dello scompenso cardiaco cronico in trattamento con betabloccanti, ACE-inibitori/antagonisti recettoriali dell'angiotensina

Sebbene gli ACE-inibitori non siano indicati per la stabilizzazione precoce dei pazienti con SC acuto, in virtù del rischio elevato di sviluppare SC cronico, questi farmaci così come gli ARB svolgono un ruolo importante nel trattamento tempestivo dei pazienti con SC acuto e nel contesto di un IM acuto, soprattutto in presenza di SC e/o evidenza di disfunzione sistolica ventricolare sinistra. Questi farmaci rallentano il processo di rimodellamento e riducono la morbilità e la mortalità. Non vi è consenso univoco su quando debba essere iniziato il trattamento con ACE-inibitori/ARB nello SC acuto, anche se generalmente è raccomandato di cominciare la terapia prima della dimissione. Nei pazienti in trattamento con ACE-inibitori/ARB, ricoverati in seguito ad un aggravamento dello SC, possibilmente non si deve sospendere tale terapia.

Raccomandazione di classe I, livello di evidenza A

Nei pazienti con aggravamento acuto dello SC può essere necessario ridurre temporaneamente il dosaggio dei betabloccanti, se non addirittura sospenderlo anche se generalmente il trattamento non dovrebbe essere interrotto, fino a quando il paziente non sia clinicamente stabile e non presenti segni di bassa portata. La somministrazione dei betabloccanti può essere sospesa o ridotta per la comparsa di complicanze (bradicardia, blocco atrioventricolare avanzato, broncospasmo o shock cardiogeno) o nei casi di SC acuto severo ed inadeguata risposta alla terapia iniziale. Nei pazienti postinfartuati con sintomi di SC e disfunzione ventri-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.137.181.106 Sat, 12 Oct 2024, 05:32:30

colare sinistra, la terapia betabloccante deve essere iniziata tempestivamente e preferibilmente prima della dimissione. Nei pazienti ospedalizzati per SC acuto, la terapia betabloccante può essere presa in considerazione solo in seguito a stabilizzazione delle condizioni cliniche ottenuta con ACE-inibitori o ARB e deve preferibilmente essere iniziata prima della dimissione.

Raccomandazione di classe IIa, livello di evidenza B

Implementazione e prestazione della cura

In molti paesi europei, i costi imputabili al trattamento dello SC costituiscono oltre il 2% del budget totale per la spesa sanitaria, con il 70% rappresentato dai costi delle ospedalizzazioni[238]. Spesso non viene conseguita un'ottimizzazione della terapia né in assistenza primaria né in quella secondaria, persino durante la degenza ospedaliera. Inoltre, i piani di dimissione ed i programmi di follow-up si rivelano spesso carenti, non incentivando l'adozione dei comportamenti di autocura e sfociando in un supporto inadeguato ai pazienti e in un trattamento subottimale. La scarsa o quasi nulla aderenza alla terapia e alle misure dietetiche ed il mancato riconoscimento dei sintomi si verificano frequentemente[70,71] e possono essere la causa di oltre un terzo di tutte le ospedalizzazioni. I programmi gestionali hanno lo scopo di migliorare l'outcome mediante la pianificazione di follow-up strutturati che comprendano gli interventi di educazione del paziente, l'ottimizzazione della terapia, il supporto psicosociale e la possibilità di accesso alla cura.

La gestione dei pazienti con SC fornisce un esempio dell'importanza di spostare l'attenzione dal trattamento degli episodi acuti e subacuti al trattamento di quelle condizioni croniche dove il medico e il paziente hanno ruoli ben distinti. La Tabella 31 riassume gli obiettivi e le misure da perseguire durante le potenziali fasi di questo processo.

Programmi di gestione dello scompenso cardiaco

- I programmi di gestione dello SC sono raccomandati nei pazienti recentemente ospedalizzati con SC e in quelli ad alto rischio.

Raccomandazione di classe I, livello di evidenza A

I programmi di gestione dello SC prevedono un approccio multidisciplinare che coordina la cura lungo il *continuum* della malattia attraverso la catena dell'assistenza prestata dai vari servizi del sistema sanitario. Un team multidisciplinare per lo SC è costituito da infermiere, cardiologo, medico generalista e fisioterapista, nonché da altre figure e servizi specialistici dell'assistenza sanitaria. I contenuti e la struttura dei programmi di gestione dello SC differiscono sensibilmente da un paese all'altro, a seconda del contesto sanitario, e sono elaborati specificamente per rispondere alle esigenze locali[239].

Molti di questi programmi sono incentrati sul trattamento dei pazienti sintomatici ricoverati per SC, giacché questo tipo di popolazione presenta una prognosi più sfavorevole e un rischio più elevato di nuova ospedalizzazione. Subito dopo la dimissione, viene raccomandato di sottoporre il paziente a visita ambulatoriale allo scopo di valutare le condizioni cliniche, di identificare gli obiettivi e di pianificare una strategia terapeutica efficace. Per quanto sembrerebbe ragionevole ipotizzare che un programma maggiormente intensivo possa essere più efficace di uno meno intensivo, gli studi attualmente disponibili a riguardo non hanno documentato in maniera incontrovertibile una riduzione dell'incidenza di ospedalizzazione con l'applicazione di interventi intensivi[240,241], laddove i programmi meno aggressivi si sono dimostrati più efficaci in termini di sopravvivenza libera da eventi rispetto ad un follow-up non strutturato[242,243].

Possibilmente, i pazienti devono imparare a riconoscere i sintomi e ad adottare misure di autoassistenza (vedi paragrafo "Trattamento non farmacologico"). L'infermiere viene spesso coinvolto nella regolazione del dosaggio, che deve es-

Tabella 31. Strategie ed obiettivi terapeutici nel percorso clinico del paziente.

Fase	Strategia diagnostica	Azione	Obiettivi	Attori
Acuta	Valutare le condizioni cliniche Identificare la causa della sintomatologia	Trattare e stabilizzare Iniziare il monitoraggio Pianificare gli interventi	Stabilizzare, ricoverare, e trasferire nel reparto appropriato	Paramedico Medico generalista/di PS Intensivista Infermiere Cardiologo
Subacuta	Valutare la funzione cardiaca Identificare l'eziologia e le comorbilità	Iniziare il trattamento medico cronico Eseguire ulteriori indagini diagnostiche Eseguire le opportune procedure	Ridurre i tempi di ospedalizzazione Pianificare il follow-up post-dimissione	Medico ospedaliero Cardiologo Infermiere di area CV Team per la gestione dello SC
Cronica	Puntare a definire i sintomi, l'aderenza e la prognosi Identificare tempestivamente lo stato di scompenso	Ottimizzare la terapia con farmaci o dispositivi Promuovere i comportamenti di autocura Monitoraggio remoto	Ridurre la morbilità e la mortalità	Medico generalista Team per la gestione dello SC Cardiologo
Di fine vita	Identificare le preoccupazioni del paziente e i sintomi	Trattamento della sintomatologia Pianificare la cura a lungo termine	Palliazione Fornire una terapia di supporto ai pazienti e ai familiari	Team per le cure palliative

CV = cardiovascolare; PS = Pronto Soccorso; SC = scompenso cardiaco.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.137.181.106 Sat, 12 Oct 2024, 05:32:30

sere effettuata utilizzando i protocolli di titolazione e gli algoritmi terapeutici[244]. I programmi gestionali possono anche riguardare il trattamento dei pazienti portatori di dispositivi impiantabili (CRT/ICD). Un facile accesso alla cura mediante contatto telefonico quotidiano con l'infermiere aiuta a rassicurare il paziente e gli consente di poter discutere dei sintomi, del trattamento, degli effetti collaterali e dei comportamenti di autocura. Il primo approccio al programma può avvenire durante l'ospedalizzazione e, successivamente, alla dimissione, durante le prime settimane post-dimissione o su richiesta del medico generalista.

Le componenti che si raccomanda di includere in ogni programma di gestione dello SC sono riportate nella Tabella 32. Un'adeguata educazione sanitaria rappresenta un elemento fondamentale[245,246]. La gestione a distanza rappresenta un approccio emergente nell'ambito dei programmi di gestione dello SC, che consente di estendere l'erogazione di una cura personalizzata ad un numero sempre più vasto di individui impossibilitati ad accedere ai programmi di cura tradizionali.

Il supporto telefonico è una forma di gestione remota che può essere attuata dall'infermiere o dal medico con chiamate a scadenze prestabilite oppure tramite un servizio telefonico dedicato al quale il paziente può rivolgersi per eventuali domande o in caso di aggravamento della sua malattia. Il telemonitoraggio è un'altra forma di gestione che permette di verificare quotidianamente i sintomi e i segni riferiti dal paziente, dai suoi familiari o dagli operatori sanitari a domicilio senza che venga meno la stretta supervisione[247]. La strumentazione necessaria per il telemonitoraggio, installata direttamente a casa del paziente, consente di rilevare svariati parametri come la PA, la frequenza cardiaca, l'ECG, la saturazione di ossigeno, il peso corporeo, i sintomi e l'aderenza alla terapia, comprendendo anche il controllo dei dispositivi impiantabili ed un sistema di videoconsultazione. Non vi è consenso su quali siano le variabili più utili da monitorare e sono in via di sviluppo nuove apparecchiature che prevedono il monitoraggio di un numero maggiore di parametri e l'utilizzo di tecnologie più sofisticate[247]. Esistono anche dei dispositivi per il monitoraggio intrusivo in grado di controllare a distanza alcuni parametri fisiologici (vedi paragrafo "Dispositivi meccanici e chirurgia").

Tabella 32. Componenti raccomandate dei programmi di gestione dello scompenso cardiaco.

- Approccio multidisciplinare gestito spesso dall'infermiere in collaborazione con il medico e con i servizi correlati
- Primo contatto durante l'ospedalizzazione, follow-up tempestivo post-dimissione attraverso visite ambulatoriali e domiciliari, supporto telefonico e monitoraggio remoto
- Concentrarsi sui pazienti sintomatici ad alto rischio
- Maggiore accesso alla cura (contatto telefonico, monitoraggio remoto e follow-up)
- Facilitare l'accesso alla cura durante gli episodi di aggravamento
- Ottimizzare la terapia medica
- Accesso alle opzioni terapeutiche avanzate
- Adeguata educazione del paziente, specie in riferimento all'aderenza alla terapia e ai comportamenti di autocura
- Coinvolgimento del paziente nel monitoraggio dei sintomi e regime diuretico flessibile
- Supporto psicosociale al paziente, ai suoi familiari e agli operatori sanitari

La riabilitazione cardiaca, così come numerosi altri interventi multidisciplinari e differenziati, si sono dimostrati efficaci sia nel migliorare la capacità funzionale, il ristabilimento della salute e lo stato emotivo, sia nel ridurre la necessità di ospedalizzazione[248].

Evidenze chiave

- Alcune metanalisi, basate su oltre 8000 pazienti, hanno valutato gli effetti di interventi multidisciplinari, per lo più gestiti da infermieri, che prevedevano il follow-up, l'educazione del paziente e l'ottimizzazione della terapia medica. È emerso che il follow-up domiciliare o ambulatoriale determina una riduzione significativa del numero delle ospedalizzazioni. La riduzione del rischio era compresa tra il 16% e il 21%. Anche la mortalità risultava significativamente ridotta.
- Uno studio multicentrico di ampie dimensioni, che ha valutato gli effetti dell'educazione del paziente e di un programma di supporto intensivo gestito da infermieri con la consulenza del cardiologo, non ha documentato alcuna riduzione dell'endpoint primario composito di ospedalizzazione per SC e mortalità[241].
- I programmi di gestione dello SC sono in linea di massima costo-efficaci, in quanto determinano una riduzione della necessità di riospedalizzazione e possono essere attuati con budget relativamente contenuti[97].
- Non è stato ancora chiaramente definito quale sia il modello di cura ottimale. I modelli di gestione domiciliare e ambulatoriale sembrano entrambi efficaci[249]. Le visite alla presenza dell'infermiere hanno dimostrato di avere un grosso impatto sull'outcome[250]. È fondamentale un'accurata valutazione delle condizioni e delle esigenze locali. I vantaggi e gli svantaggi di ciascun modello sono riassunti nella Tabella 33.
- Una recente metanalisi che ha confrontato due programmi di gestione dello SC, il primo basato prevalentemente sul contatto telefonico, il secondo basato sulla visita alla presenza dell'infermiere, ha riportato che quest'ultimo risultava più efficace in termini di riduzione del rischio di riospedalizzazione per tutte le cause e della mortalità[97]. La metanalisi più recente, che ha incluso 14 studi randomizzati per un totale di 4264 pazienti monitorati con sofisticati modelli di gestione a distanza, ha dimostrato una riduzione significativa del rischio di ospedalizzazione per SC del 21% e una riduzione significativa della mortalità per tutte le cause del 20%[247].
- L'organizzazione di un programma di gestione dello SC deve tenere conto delle esigenze del paziente, delle risorse finanziarie, del personale disponibile e delle politiche amministrative. In ragione della diversità di prestazioni della cura fra i vari paesi europei, ogni programma di cura strutturato deve essere adattato alle priorità e alle infrastrutture locali.

Cure palliative per i pazienti con scompenso cardiaco

- I pazienti che presentano caratteristiche cliniche di SC avanzato con sintomatologia refrattaria alla terapia dimostratasi ottimale sulla base delle evidenze disponibili hanno una prognosi a breve termine infausta e devono essere ritenuti candidati ad un programma strutturato di cure palliative. Devono essere presi in esame i sintomi di natura psicologica, come l'ansietà.

Raccomandazione di classe I, livello di evidenza C

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.137.181.106 Sat, 12 Oct 2024, 05:32:30

Le caratteristiche cliniche che devono indurre a considerare un programma di cure palliative e le relative fasi di svolgimento sono riportate nella Tabella 34.

Lo SC avanzato è gravato da un tasso di sopravvivenza ad 1 anno estremamente basso e la prognosi è persino peggiore di quella delle più comuni forme tumorali[34]. Ciononostante, nella maggior parte dei paesi europei i pazienti con SC terminale sono raramente indirizzati alle cure palliative specialistiche. Lo SC ha un'evoluzione imprevedibile ed è spesso difficile poter stabilire quando, con esattezza, si debba introdurre un programma di cure palliative. Gli interventi devono mirare ad un miglioramento della qualità di vita, al controllo dei sintomi, all'identificazione precoce e al trattamento degli episodi di aggravamento, nonché al perseguimento di un approccio olistico alla cura del paziente che comprenda il benessere fisico, psicologico, sociale e spirituale.

Tabella 33. Vantaggi e svantaggi dei differenti modelli di gestione dello scompenso cardiaco.

	Vantaggi	Svantaggi
Visita ambulatoriale	• È utile se sono disponibili competenza medica, strutture e apparecchiature • Facilita l'indagine diagnostica e gli aggiustamenti della strategia terapeutica	• I pazienti esterni e fragili non sono adatti per il follow-up ambulatoriale
Cura domiciliare	• Consente di accedere ai pazienti immobilizzati • Fornisce una valutazione più attendibile delle esigenze del paziente, delle sue capacità e della sua aderenza al trattamento in ambiente domestico • È utile per una visita di follow-up poco dopo la dimissione	• Il trasferimento richiede un dispendio di tempo per i l team di assistenza • Sono necessari il trasporto e l'apparecchiatura mobile • L'infermiere affronta da solo le responsabilità mediche e può incontrare delle difficoltà a contattare il medico responsabile
Supporto telefonico	• È economicamente conveniente, risparmia tempo ed è utile sia per il paziente che per il team di assistenza	• La valutazione dei sintomi e segni di scompenso cardiaco è difficoltosa e non possono essere eseguiti test • È difficile fornire un supporto psicosociale, modificare il trattamento ed educare il paziente
Monitoraggio remoto	• Facilita una decisione clinica informata • È sempre più necessario dato il trasferimento della cura a domicilio • Saranno presto disponibili nuove apparecchiature e tecnologie	• È necessario istruire il paziente su come utilizzare le apparecchiature • Richiede un dispendio di tempo per il team di assistenza • È difficile per i pazienti con deficit cognitivo • Molti parametri utili non possono essere rilevati

Tabella 34. Obiettivi e fasi di svolgimento del programma di cure palliative nei pazienti con scompenso cardiaco.

Caratteristiche del paziente	>1 episodio di aggravamento/6 mesi nonostante terapia ottimale Necessità di supporto e.v. frequente o continuato Scarsa qualità di vita e sintomi di classe NYHA IV Segni di cachessia cardiaca Ritenuto clinicamente in fin di vita
Confermare la diagnosi	Fondamentale per garantire un trattamento ottimale
Educare il paziente	Principi di autocura e autogestione dello scompenso cardiaco
Definire un piano di cura avanzato	Da elaborare insieme al paziente e ai suoi familiari, da riesaminare con regolarità e comprensivo delle preferenze del paziente relativamente alle opzioni terapeutiche future
Organizzare i servizi	La cura del paziente viene seguita dal team multidisciplinare, in modo da garantire il trattamento farmacologico ottimale e l'autogestione e di facilitare l'accesso ai servizi di supporto
Trattare i sintomi	È necessario valutare spesso le esigenze fisiche, psicologiche, sociali e spirituali del paziente Spesso i pazienti presentano molteplici comorbilità che devono essere identificate
Identificare lo scompenso cardiaco terminale	È opportuno confermare la diagnosi di scompenso cardiaco terminale per accertarsi che siano state vagliate tutte le opzioni terapeutiche Deve essere concordato un piano per la fase terminale della malattia
Comunicare le cattive notizie al paziente e ai suoi familiari	Spiegare la progressione della malattia e sottolineare la necessità di un cambiamento della terapia sono argomenti delicati che devono essere affrontati con cautela
Definire nuovi obiettivi della cura	La cura di fine vita deve anche far sì che non si verifichino circostanze tali da precludere una morte serena. Occorre considerare ogni terapia con farmaci o dispositivi disponibile. Le disposizioni per la rianimazione devono essere esplicitate chiaramente

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.137.181.106 Sat, 12 Oct 2024, 05:32:30

Al fine di esaminare e coordinare al meglio le esigenze di cura del paziente, viene incoraggiata la relazione tra lo specialista delle cure palliative e il team competente o il medico generalista nell'ambito di un approccio condiviso. I membri del team possono includere un coordinatore della cura del paziente, un medico di medicina generale, un cardiologo, un infermiere specializzato nello SC, un medico esperto in cure palliative, uno psicologo/psicoterapista, un fisioterapista, un dietologo ed un consulente spirituale. Sebbene la prognosi e la severità della sintomatologia possono differire, le componenti fondamentali di un efficace programma di cure palliative sono simili a quelle dei programmi di gestione dello SC[251,252].

Lacuna delle evidenze

I medici responsabili della gestione dei pazienti con SC sono spesso costretti a prendere le decisioni inerenti al trattamento in assenza di adeguate evidenze o del consenso degli esperti. Qui di seguito viene riportata una breve selezione delle questioni più comuni che meritano di essere analizzate dalla futura ricerca clinica.

- I pazienti di sesso femminile e gli anziani non sono stati adeguatamente rappresentati negli studi clinici e c'è l'esigenza di valutare ulteriormente le opzioni terapeutiche in queste due popolazioni.

Diagnosi e comorbilità
- La determinazione dei peptidi natriuretici ha un ruolo diagnostico nei pazienti affetti da SC con FE conservata?
- Uno specifico trattamento delle seguenti comorbilità nei pazienti con SC riduce la morbilità e la mortalità?
  - insufficienza renale
  - anemia
  - diabete
  - depressione
  - disturbi respiratori durante il sonno

Terapia non farmacologica e non interventistica
- Come può essere migliorata l'aderenza alla terapia nei pazienti con SC?
- La restrizione sodica ha effetti benefici nello SC?
- L'esercizio fisico migliora la sopravvivenza nello SC?
- La cachessia cardiaca può essere prevenuta o trattata?

Terapia farmacologica
- Quali farmaci riducono la morbilità e la mortalità nei pazienti con FE 40-50% o nei pazienti affetti da SC con FE conservata?
- L'uso dell'aspirina è associato ad un rischio più elevato di ospedalizzazione per SC?

Nei pazienti con scompenso cardiaco e disfunzione sistolica
- Gli ACE-inibitori devono essere sempre prescritti prima di somministrare i betabloccanti?
- Gli antialdosteronici o gli ARB devono essere aggiunti nei pazienti sintomatici in trattamento con ACE-inibitore e betabloccante?
- La terapia per lo SC personalizzata sulla base dei livelli dei peptidi natriuretici plasmatici riduce la morbilità e la mortalità?
- Gli antialdosteronici riducono la morbilità e la mortalità nei paazienti con sintomatologia lieve (classe NYHA II)?
- La quadrupla terapia (ACE-inibitore, ARB, antialdosteronico e betabloccante) è più efficace della terapia con tre di questi farmaci nel ridurre la morbilità e la mortalità?

Procedure interventistiche
- La rivascolarizzazione riduce la morbilità e la mortalità nei pazienti con SC, disfunzione sistolica e CAD?
- La rivascolarizzazione migliora l'outcome nei pazienti con miocardio ibernato?
- Quali criteri devono essere adottati per valutare i pazienti con SC e stenosi/insufficienza aortica o insufficienza mitralica da sottoporre ad intervento di chirurgia valvolare?

Dispositivi
- Nei pazienti con SC e QRS largo, quali caratteristiche del paziente dovrebbero indirizzare ad eseguire un intervento di CRT-D piuttosto che di CRT-P?
- La valutazione ecocardiografica della dissincronia ha un ruolo nella selezione dei pazienti da sottoporre a CRT?
- La CRT migliora l'outcome clinico nei pazienti con ridotta FEVS e QRS largo, ma con sintomatologia lieve (classe NYHA II)?
- La CRT migliora l'outcome clinico nei pazienti con ridotta FEVS, sintomatologia severa (classe NYHA III-IV) e durata del QRS <120 ms?
- L'impianto di ICD migliora l'outcome clinico nei pazienti affetti da SC con FE >35%?
- Come devono essere selezionati i pazienti da sottoporre ad impianto di LVAD come ponte al recupero?
- L'impianto di LVAD rappresenta un trattamento alternativo al trapianto nello SC avanzato?

Aritmie
- Il ripristino del ritmo sinusale riduce la morbilità e la mortalità nei pazienti con SC, FA e sia disfunzione sistolica che SC con FE conservata?

Scompenso cardiaco acuto
- Qual è il ruolo della NIV nello SC acuto?
- Qual è il vasodilatatore più efficace nello SC acuto in termini di riduzione della morbilità e della mortalità?
- Qual è l'inotropo più efficace nello SC acuto in termini di riduzione della morbilità e della mortalità?
- Come deve essere gestito il trattamento con betabloccanti nei pazienti con aggravamento acuto?
- L'ultrafiltrazione favorisce un recupero e una dimissione più rapidi nei pazienti con SC acuto e sovraccarico di volume?

Implementazione
- Quali componenti del programma di gestione dello SC sono più importanti per ridurre la morbilità e la mortalità?
- I programmi di gestione dello SC riducono la morbilità e la mortalità nei pazienti affetti da SC con FE conservata?
- Quali aspetti del monitoraggio remoto possono meglio identificare precocemente i segni di un aggravamento?

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.137.181.106 Sat, 12 Oct 2024, 05:32:30

Dettagliate tabelle per il trattamento con ACE-inibitori, ARB, betabloccanti e dispositivi meccanici sono disponibili nella sezione dedicata alle linee guida del sito web dell'ESC (http://www.escardio.org/guidelines).

Lista degli acronimi

ACE	= enzima di conversione dell'angiotensina
ARB	= antagonisti recettoriali dell'angiotensina
BEM	= biopsia endomiocardica
BNP	= peptide natriuretico di tipo B
BPCO	= broncopneumopatia cronica ostruttiva
CABG	= bypass aortocoronarico
CAD	= coronaropatia
CRT	= terapia di resincronizzazione cardiaca
CRT-D	= cardioverter-defibrillatore con funzione di resincronizzazione cardiaca
CRT-P	= pacemaker con funzione di resincronizzazione cardiaca
DM	= diabete mellito
FA	= fibrillazione atriale
FANS	= farmaci antinfiammatori non steroidei
FE	= frazione di eiezione
FEVS	= frazione di eiezione ventricolare sinistra
FiO_2	= frazione di ossigeno inspirata
H-ISDN	= associazione idralazina e isosorbide dinitrato
ICD	= cardioverter-defibrillatore impiantabile
IM	= infarto miocardico
INR	= international normalized ratio
LVAD	= dispositivi di assistenza ventricolare sinistra
NIV	= ventilazione non invasiva
NNT	= numero necessario da trattare
NT-proBNP	= porzione N-terminale del proBNP
PA	= pressione arteriosa
PAS	= pressione arteriosa sistolica
PCI	= intervento coronarico percutaneo
PDE	= fosfodiesterasi
PEEP	= pressione positiva di fine espirazione
RCT	= trial clinico randomizzato
RRA	= riduzione del rischio assoluto
RRR	= riduzione del rischio relativo
SC	= scompenso cardiaco
SCA	= sindrome coronarica acuta
TC	= tomografia computerizzata
TV	= tachicardia ventricolare

Bibliografia

1. The Task Force on Heart Failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis of heart failure. Eur Heart J 1995; 16: 741-51.
2. Task Force of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. The treatment of heart failure. Eur Heart J 1997; 18: 736-53.
3. Remme WJ, Swedberg K. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. Eur Heart J 2001; 22: 1527-60.
4. Nieminen MS, Bohm M, Cowie MR, Drexler H, Filippatos GS, Jondeau G, Hasin Y, Lopez-Sendon J, Mebazaa A, Metra M, Rhodes A, Swedberg K, Priori SG, Garcia MA, Blanc JJ, Budaj A, Cowie MR, Dean V, Deckers J, Burgos EF, Lekakis J, Lindahl B, Mazzotta G, Morais J, Oto A, Smiseth OA, Garcia MA, Dickstein K, Albuquerque A, Conthe P, Crespo-Leiro M, Ferrari R, Follath F, Gavazzi A, Janssens U, Komajda M, Morais J, Moreno R, Singer M, Singh S, Tendera M, Thygesen K. Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: the Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2005; 26: 384-416.
5. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, Tavazzi L, Smiseth OA, Gavazzi A, Haverich A, Hoes A, Jaarsma T, Korewicki J, Levy S, Linde C, Lopez-Sendon JL, Nieminen MS, Pierard L, Remme WJ. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2005; 26: 1115-40.
6. Poole-Wilson PA. History, Definition and Classification of Heart Failure. Heart Failure 1. New York: Churchill Livingstone, 1997: 269-77.
7. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Jessup M, Konstam MA, Mancini DM, Michl K, Oates JA, Rahko PS, Silver MA, Stevenson LW, Yancy CW, Antman EM, Smith SC Jr, Adams CD, Anderson JL, Faxon DP, Fuster V, Halperin JL, Hiratzka LF, Jacobs AK, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B. ACC/AHA 2005 Guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: 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): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. Circulation 2005; 112: e154-e235.
8. Heart Failure Society of America. Executive summary: HFSA 2006 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. J Card Fail 2006; 12: 10-38.
9. NICE. Chronic Heart Failure. National Clinical Guidelines for Diagnosis and Management in Primary and Secondary Care. The National Collaborating Centre for Chronic Conditions. London: NICE, 2005; 5: 1-163.
10. McDonagh TA, Morrison CE, Lawrence A, Ford I, Tunstall-Pedoe H, McMurray JJ, Dargie HJ. Symptomatic and asymptomatic left-ventricular systolic dysfunction in an urban population. Lancet 1997; 350: 829-33.
11. Wang TJ, Evans JC, Benjamin EJ, Levy D, LeRoy EC, Vasan RS. Natural history of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in the community. Circulation 2003; 108: 977-82.
12. Aurigemma GP, Gaasch WH. Clinical practice. Diastolic heart failure. N Engl J Med 2004; 351: 1097-105.
13. Gaasch WH, Zile MR. Left ventricular diastolic dysfunction and diastolic heart failure. Annu Rev Med 2004; 55: 373-94.
14. Caruana L, Petrie MC, Davie AP, McMurray JJ. Do patients with suspected heart failure and preserved left ventricular systolic function suffer from "diastolic heart failure" or from misdiagnosis? A prospective descriptive study. BMJ 2000; 321: 215-8.
15. Brutsaert DL. Diastolic heart failure: perception of the syndrome and scope of the problem. Prog Cardiovasc Dis 2006; 49: 153-6.
16. De Keulenaer GW, Brutsaert DL. Diastolic heart failure: a separate disease or selection bias? Prog Cardiovasc Dis 2007; 49: 275-83.
17. How to diagnose diastolic heart failure. European Study Group on Diastolic Heart Failure. Eur Heart J 1998; 19: 990-1003.
18. Brutsaert DL, De Keulenaer GW. Diastolic heart failure: a myth. Curr Opin Cardiol 2006; 21: 240-8.
19. McKenzie J. Diseases of the Heart, 3rd ed. Oxford: Oxford Medical Publications, 1913.
20. Hope JA. Treatise on the Diseases of the Heart and Great Vessels. London: William Kidd, 1832.
21. Heart Failure Society of America (HFSA) practice guidelines. HFSA guidelines for management of patients with heart failure caused by left ventricular systolic dysfunction - pharmacological approaches. J Card Fail 1999; 5: 357-82.
22. AHA medical/scientific statement. 1994 revisions to classification of functional capacity and objective assessment of patients with diseases of the heart. Circulation 1994; 90: 644-5.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.137.181.106 Sat, 12 Oct 2024, 05:32:30

23. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. N Engl J Med 1971; 285: 1441-6.
24. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. Heart 2007; 93: 1137-46.
25. Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, Benjamin EJ, Kupka MJ, Ho KK, Murabito JM, Vasan RS. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. N Engl J Med 2002; 347: 1397-402.
26. Cowie MR, Mosterd A, Wood DA, Deckers JW, Poole-Wilson PA, Sutton GC, Grobbee DE. The epidemiology of heart failure. Eur Heart J 1997; 18: 208-25.
27. Cowie MR, Wood DA, Coats AJ, Thompson SG, Poole-Wilson PA, Suresh V, Sutton GC. Incidence and aetiology of heart failure; a population-based study. Eur Heart J 1999; 20: 421-8.
28. Murdoch DR, Love MP, Robb SD, McDonagh TA, Davie AP, Ford I, Capewell S, Morrison CE, McMurray JJ. Importance of heart failure as a cause of death. Changing contribution to overall mortality and coronary heart disease mortality in Scotland 1979-1992. Eur Heart J 1998; 19: 1829-35.
29. Senni M, Tribouilloy CM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Evans JM, Bailey KR, Redfield MM. Congestive heart failure in the community: trends in incidence and survival in a 10-year period. Arch Intern Med 1999; 159: 29-34.
30. MacIntyre K, Capewell S, Stewart S, Chalmers JW, Boyd J, Finlayson A, Redpath A, Pell JP, McMurray JJ. Evidence of improving prognosis in heart failure: trends in case fatality in 66 547 patients hospitalized between 1986 and 1995. Circulation 2000; 102: 1126-31.
31. Blackledge HM, Tomlinson J, Squire IB. Prognosis for patients newly admitted to hospital with heart failure: survival trends in 12 220 index admissions in Leicestershire 1993-2001. Heart 2003; 89: 615-20.
32. Schaufelberger M, Swedberg K, Koster M, Rosen M, Rosengren A. Decreasing one-year mortality and hospitalization rates for heart failure in Sweden; data from the Swedish Hospital Discharge Registry 1988 to 2000. Eur Heart J 2004; 25: 300-7.
33. Stewart S, Jenkins A, Buchan S, McGuire A, Capewell S, McMurray JJ. The current cost of heart failure to the National Health Service in the UK. Eur J Heart Fail 2002; 4: 361-71.
34. Stewart S, MacIntyre K, Hole DJ, Capewell S, McMurray JJ. More "malignant" than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure. Eur J Heart Fail 2001; 3: 315-22.
35. Cowie MR, Wood DA, Coats AJ, Thompson SG, Suresh V, Poole-Wilson PA, Sutton GC. Survival of patients with a new diagnosis of heart failure: a population based study. Heart 2000; 83: 505-10.
36. Remes J, Miettinen H, Reunanen A, Pyorala K. Validity of clinical diagnosis of heart failure in primary health care. Eur Heart J 1991; 12: 315-21.
37. Wheeldon NM, MacDonald TM, Flucker CJ, McKendrick AD, McDevitt DG, Struthers AD. Echocardiography in chronic heart failure in the community. Q J Med 1993; 86: 17-23.
38. Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, Austin PC, Fang J, Haouzi A, Gong Y, Liu PP. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. N Engl J Med 2006; 355: 260-9.
39. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. N Engl J Med 2006; 355: 251-9.
40. Fox KF, Cowie MR, Wood DA, Coats AJ, Gibbs JS, Underwood SR. Coronary artery disease as the cause of incident heart failure in the population. Eur Heart J 2001; 22: 228-36.
41. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, Dubourg O, Kuhl U, Maisch B, McKenna WJ, Monserrat L, Pankuweit S, Rapezzi C, Seferovic P, Tavazzi L, Keren A. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Eur Heart J 2008; 29: 270-6.
42. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, Moss AJ, Seidman CE, Young JB. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. Circulation 2006; 113: 1807-16.
43. Lewis T. Diseases of the heart. London: MacMillan, 1933.
44. Rector TS, Cohn JN. Assessment of patient outcome with the Minnesota Living with Heart Failure questionnaire: reliability and validity during a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pimobendan. Pimobendan Multicenter Research Group. Am Heart J 1992; 124: 1017-25.
45. McHorney CA, Ware JE Jr, Raczek AE. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs. Med Care 1993; 31: 247-63.
46. Green CP, Porter CB, Bresnahan DR, Spertus JA. Development and evaluation of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire: a new health status measure for heart failure. J Am Coll Cardiol 2000; 35: 1245-55.
47. Folland ED, Kriegel BJ, Henderson WG, Hammermeister KE, Sethi GK. Implications of third heart sounds in patients with valvular heart disease. The Veterans Affairs Cooperative Study on Valvular Heart Disease. N Engl J Med 1992; 327: 458-62.
48. Ishmail AA, Wing S, Ferguson J, Hutchinson TA, Magder S, Flegel KM. Interobserver agreement by auscultation in the presence of a third heart sound in patients with congestive heart failure. Chest 1987; 91: 870-3.
49. Stevenson LW, Perloff JK. The limited reliability of physical signs for estimating hemodynamics in chronic heart failure. JAMA 1989; 261: 884-8.
50. Spiteri MA, Cook DG, Clarke SW. Reliability of eliciting physical signs in examination of the chest. Lancet 1988; 1: 873-5.
51. 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.
52. Poole-Wilson PA. Relation of pathophysiologic mechanisms to outcome in heart failure. J Am Coll Cardiol 1993; 22 (4 Suppl A): 22A-29A.
53. Lipkin DP, Canepa-Anson R, Stephens MR, Poole-Wilson PA. Factors determining symptoms in heart failure: comparison of fast and slow exercise tests. Br Heart J 1986; 55: 439-45.
54. Clark AL, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Exercise limitation in chronic heart failure: central role of the periphery. J Am Coll Cardiol 1996; 28: 1092-102.
55. Wilson JR, Mancini DM, Dunkman WB. Exertional fatigue due to skeletal muscle dysfunction in patients with heart failure. Circulation 1993; 87: 470-5.
56. Poole-Wilson PA, Ferrari R. Role of skeletal muscle in the syndrome of chronic heart failure. J Mol Cell Cardiol 1996; 28: 2275-85.
57. Killip T 3rd, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. Am J Cardiol 1967; 20: 457-64.
58. Forrester JS, Diamond GA, Swan HJ. Correlative classification of clinical and hemodynamic function after acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1977; 39: 137-45.
59. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, Omland T, Storrow AB, Abraham WT, Wu AH, Clopton P, Steg PG, Westheim A, Knudsen CW, Perez A, Kazanegra R, Herrmann HC, McCullough PA. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. N Engl J Med 2002; 347: 161-7.
60. Mueller C, Laule-Kilian K, Scholer A, Frana B, Rodriguez D, Schindler C, Marsch S, Perruchoud AP. Use of B-type natriuretic

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.137.181.106 Sat, 12 Oct 2024, 05:32:30

peptide for the management of women with dyspnea. Am J Cardiol 2004; 94: 1510-4.
61. Jourdain P, Jondeau G, Funck F, Gueffet P, Le Helloco A, Donal E, Aupetit JF, Aumont MC, Galinier M, Eicher JC, Cohen-Solal A, Juilliere Y. Plasma brain natriuretic peptide-guided therapy to improve outcome in heart failure: the STARS-BNP Multicenter Study. J Am Coll Cardiol 2007; 49: 1733-9.
62. Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. Lancet 2000; 355: 1126-30.
63. Metra M, Nodari S, Parrinello G, Specchia C, Brentana L, Rocca P, Fracassi F, Bordonali T, Milani P, Danesi R, Verzura G, Chiari E, Dei Cas L. The role of plasma biomarkers in acute heart failure. Serial changes and independent prognostic value of NT-proBNP and cardiac troponin-T. Eur J Heart Fail 2007; 9: 776-86.
64. Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, Marino P, Smiseth OA, De Keulenaer G, Leite-Moreira AF, Borbely A, Edes I, Handoko ML, Heymans S, Pezzali N, Pieske B, Dickstein K, Fraser AG, Brutsaert DL. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2007; 28: 2539-50.
65. Pennell DJ, Sechtem UP, Higgins CB, Manning WJ, Pohost GM, Rademakers FE, van Rossum AC, Shaw LJ, Yucel EK. Clinical indications for cardiovascular magnetic resonance (CMR): Consensus Panel report. J Cardiovasc Magn Reson 2004; 6: 727-65.
66. Hendel RC, Patel MR, Kramer CM, Poon M, Hendel RC, Carr JC, Gerstad NA, Gillam LD, Hodgson JM, Kim RJ, Kramer CM, Lesser JR, Martin ET, Messer JV, Redberg RF, Rubin GD, Rumsfeld JS, Taylor AJ, Weigold WG, Woodard PK, Brindis RG, Hendel RC, Douglas PS, Peterson ED, Wolk MJ, Allen JM, Patel MR. ACCF/ACR/SCCT/SCMR/ASNC/NASCI/SCAI/SIR 2006 appropriateness criteria for cardiac computed tomography and cardiac magnetic resonance imaging: a report of the American College of Cardiology Foundation Quality Strategic Directions Committee Appropriateness Criteria Working Group, American College of Radiology, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, American Society of Nuclear Cardiology, North American Society for Cardiac Imaging, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Interventional Radiology. J Am Coll Cardiol 2006; 48: 1475-97.
67. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, Frustaci A, Jessup M, Kuhl U, Levine GN, Narula J, Starling RC, Towbin J, Virmani R. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology Endorsed by the Heart Failure Society of America and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2007; 28: 3076-93.
68. Jaarsma T, Stromberg A, Martensson J, Dracup K. Development and testing of the European Heart Failure Self-Care Behaviour Scale. Eur J Heart Fail 2003; 5: 363-70.
69. Granger BB, Swedberg K, Ekman I, Granger CB, Olofsson B, McMurray JJ, Yusuf S, Michelson EL, Pfeffer MA. Adherence to candesartan and placebo and outcomes in chronic heart failure in the CHARM programme: double-blind, randomised, controlled clinical trial. Lancet 2005; 366: 2005-11.
70. Evangelista LS, Dracup K. A closer look at compliance research in heart failure patients in the last decade. Prog Cardiovasc Nurs 2000; 15: 97-103.
71. van derWal MH, Jaarsma T, van Veldhuisen DJ. Non-compliance in patients with heart failure; how can we manage it? Eur J Heart Fail 2005; 7: 5-17.
72. Lainscak M, Cleland J, Lenzen MJ. Recall of lifestyle advice in patients recently hospitalised with heart failure: a EuroHeart Failure Survey analysis. Eur J Heart Fail 2007; 9: 1095-103.
73. Sabate E. Adherence to long-term therapies. Evidence for action. Geneva: WHO, 2003.
74. Stromberg A. The crucial role of patient education in heart failure. Eur J Heart Fail 2005; 7: 363-9.
75. Patel H, Shafazand M, Schaufelberger M, Ekman I. Reasons for seeking acute care in chronic heart failure. Eur J Heart Fail 2007; 9: 702-8.
76. Ekman I, Cleland JG, Swedberg K, Charlesworth A, Metra M, Poole-Wilson PA. Symptoms in patients with heart failure are prognostic predictors: insights from COMET. J Card Fail 2005; 11: 288-92.
77. Lewin J, Ledwidge M, O'Loughlin C, McNally C, McDonald K. Clinical deterioration in established heart failure: what is the value of BNP and weight gain in aiding diagnosis? Eur J Heart Fail 2005; 7: 953-7.
78. Travers B, O'Loughlin C, Murphy NF, Ryder M, Conlon C, Ledwidge M, McDonald K. Fluid restriction in the management of decompensated heart failure: no impact on time to clinical stability. J Card Fail 2007; 13: 128-32.
79. Nicolas JM, Fernandez-Sola J, Estruch R, Pare JC, Sacanella E, Urbano-Marquez A, Rubin E. The effect of controlled drinking in alcoholic cardiomyopathy. Ann Intern Med 2002; 136: 192-200.
80. Anker SD, Negassa A, Coats AJ, Afzal R, Poole-Wilson PA, Cohn JN, Yusuf S. Prognostic importance of weight loss in chronic heart failure and the effect of treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitors: an observational study. Lancet 2003; 361: 1077-83.
81. Anker SD, Ponikowski P, Varney S, Chua TP, Clark AL, Webb-Peploe KM, Harrington D, Kox WJ, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Wasting as independent risk factor for mortality in chronic heart failure. Lancet 1997; 349: 1050-3.
82. Evangelista LS, Doering LV, Dracup K. Usefulness of a history of tobacco and alcohol use in predicting multiple heart failure readmissions among veterans. Am J Cardiol 2000; 86: 1339-42.
83. Suskin N, Sheth T, Negassa A, Yusuf S. Relationship of current and past smoking to mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction. J Am Coll Cardiol 2001; 37: 1677-82.
84. Nichol KL, Nordin J, Mullooly J, Lask R, Fillbrandt K, Iwane M. Influenza vaccination and reduction in hospitalizations for cardiac disease and stroke among the elderly. N Engl J Med 2003; 348: 1322-32.
85. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, Dallongeville J, De Backer G, Ebrahim S, Gjelsvik B, Herrmann-Lingen C, Hoes A, Humphries S, Knapton M, Perk J, Priori SG, Pyorala K, Reiner Z, Ruilope L, Sans-Menendez S, Scholte op Reimer W, Weissberg P, Wood D, Yarnell J, Zamorano JL, Walma E, Fitzgerald T, Cooney MT, Dudina A, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Funck-Brentano C, Filippatos G, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Hellemans I, Altiner A, Bonora E, Durrington PN, Fagard R, Giampaoli S, Hemingway H, Hakansson J, Kjeldsen SE, Larsen ML, Mancia G, Manolis AJ, Orth-Gomer K, Pedersen T, Rayner M, Ryden L, Sammut M, Schneiderman N, Stalenhoef AF, Tokgozoglu L, Wiklund O, Zampelas A. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Eur Heart J 2007; 28: 2375-414.
86. Piepoli MF, Flather M, Coats AJ. Overview of studies of exercise training in chronic heart failure: the need for a prospective randomized multicentre European trial. Eur Heart J 1998; 19: 830-41.
87. Smart N, Marwick TH. Exercise training for patients with heart failure: a systematic review of factors that improve mortality and morbidity. Am J Med 2004; 116: 693-706.
88. Recommendations for exercise training in chronic heart failure patients. Eur Heart J 2001; 22: 125-35.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.137.181.106 Sat, 12 Oct 2024, 05:32:30

89. Piepoli MF, Davos C, Francis DP, Coats AJ. Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH). BMJ 2004; 328: 189.
90. Rees K, Taylor RS, Singh S, Coats AJ, Ebrahim S. Exercise based rehabilitation for heart failure. Cochrane Database Syst Rev 2004; (3): CD003331.
91. Kostis JB, Jackson G, Rosen R, Barrett-Connor E, Billups K, Burnett AL, Carson CR, Cheitlin M, DeBusk RF, Fonseca V, Ganz P, Goldstein I, Guay A, Hatzichristou D, Hollander JE, Hutter A, Katz SD, Kloner RA, Mittleman M, Montorsi F, Montorsi P, Nehra A, Sadovsky R, Shabsigh R. Sexual dysfunction and cardiac risk (the Second Princeton Consensus Conference). Am J Cardiol 2005; 26: 85M-93M.
92. Corra U, Pistono M, Mezzani A, Braghiroli A, Giordano A, Lanfranchi P, Bosimini E, Gnemmi M, Giannuzzi P. Sleep and exertional periodic breathing in chronic heart failure: prognostic importance and interdependence. Circulation 2006; 113: 44-50.
93. Naughton MT. The link between obstructive sleep apnea and heart failure: underappreciated opportunity for treatment. Curr Cardiol Rep 2005; 7: 211-5.
94. Rutledge T, Reis VA, Linke SE, Greenberg BH, Mills PJ. Depression in heart failure a meta-analytic review of prevalence, intervention effects, and associations with clinical outcomes. J Am Coll Cardiol 2006; 48: 1527-37.
95. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group. N Engl J Med 1987; 316: 1429-35.
96. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. N Engl J Med 1991; 325: 293-302.
97. McAlister FA, Stewart S, Ferrua S, McMurray JJ. Multidisciplinary strategies for the management of heart failure patients at high risk for admission: a systematic review of randomized trials. J Am Coll Cardiol 2004; 44: 810-9.
98. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, Cleland JG, Horowitz JD, Massie BM, Ryden L, Thygesen K, Uretsky BF. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. Circulation 1999; 100: 2312-8.
99. McMurray J, Cohen-Solal A, Dietz R, Eichhorn E, Erhardt L, Hobbs R, Maggioni A, Pina I, Soler-Soler J, Swedberg K. Practical recommendations for the use of ACE inhibitors, beta-blockers, aldosterone antagonists and angiotensin receptor blockers in heart failure: putting guidelines into practice. Eur J Heart Fail 2005; 17: 710-21.
100. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. Lancet 1999; 353: 9-13.
101. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). Lancet 1999; 353: 2001-7.
102. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjekshus J, Wikstrand J, El Allaf D, Vitovec J, Aldershvile J, Halinen M, Dietz R, Neuhaus KL, Janosi A, Thorgeirsson G, Dunselman PH, Gullestad L, Kuch J, Herlitz J, Rickenbacher P, Ball S, Gottlieb S, Deedwania P. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. JAMA 2000; 283: 1295-302.
103. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Castaigne A, Roecker EB, Schultz MK, DeMets DL. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. N Engl J Med 2001; 344: 1651-8.
104. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJ, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Staiger C, Holcslaw TL, Amann-Zalan I, DeMets DL. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. Circulation 2002; 106: 2194-9.
105. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, Cohen-Solal A, Dumitrascu D, Ferrari R, Lechat P, Soler-Soler J, Tavazzi L, Spinarova L, Toman J, Bohm M, Anker SD, Thompson SG, Poole-Wilson PA. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). Eur Heart J 2005; 26: 215-5.
106. The Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial Investigators. A trial of the betablocker bucindolol in patients with advanced CHF. N Engl J Med 2001; 344: 1659-67.
107. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M, Lubsen J, Lutiger B, Metra M, Remme WJ, Torp-Pedersen C, Scherhag A, Skene A. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. Lancet 2003; 362: 7-13.
108. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. N Engl J Med 1999; 341: 709-17.
109. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, Bittman R, Hurley S, Kleiman J, Gatlin M. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. N Engl J Med 2003; 348: 1309-21.
110. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, Kopp A, Austin PC, Laupacis A, Redelmeier DA. Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. N Engl J Med 2004; 351: 543-51.
111. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. N Engl J Med 2001; 345: 1667-5.
112. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Yusuf S, Pfeffer MA. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. Lancet 2003; 362: 767-71.
113. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, Pfeffer MA, Swedberg K. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. Lancet 2003; 362: 772-6.
114. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Kober L, Maggioni AP, Solomon SD, Swedberg K, Van de Werf F, White H, Leimberger JD, Henis M, Edwards S, Zelenkofske S, Sellers MA, Califf RM. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. N Engl J Med 2003; 349: 1893-906.
115. Dickstein K, Kjekshus J. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan. Lancet 2002; 360: 752-60.
116. McMurray JJ, Pfeffer MA, Swedberg K, Dzau VJ. Which inhibitor of the renin-angiotensin system should be used in chronic heart failure and acute myocardial infarction? Circulation 2004; 110: 3281-8.
117. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, Cobb F, Francis G, Tristani F, Smith R, Dunkman WB, Loeb H, Wong M et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. N Engl J Med 1991; 325: 303-10.
118. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, Carson P, D'Agostino R Jr, Ferdinand K, Taylor M, Adams K, Sabolinski M, Worcel M, Cohn JN. Combi-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.137.181.106 Sat, 12 Oct 2024, 05:32:30

nation of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. N Engl J Med 2004; 351: 2049-57.
119. Loeb HS, Johnson G, Henrick A, Smith R, Wilson J, Cremo R, Cohn JN. Effect of enalapril, hydralazine plus isosorbide dinitrate, and prazosin on hospitalization in patients with chronic congestive heart failure. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. Circulation 1993; 87 (6 Suppl): VI78-VI87.
120. 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.
121. Hood WB Jr, Dans AL, Guyatt GH, Jaeschke R, McMurray JJ. Digitalis for treatment of congestive heart failure in patients in sinus rhythm: a systematic review and meta-analysis. J Card Fail 2004; 10: 155-64.
122. Lader E, Egan D, Hunsberger S, Garg R, Czajkowski S, McSherry F. The effect of digoxin on the quality of life in patients with heart failure. J Card Fail 2003; 9: 4-12.
123. Faris R, Flather M, Purcell H, Henein M, Poole-Wilson P, Coats A. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta analysis of randomised controlled trials. Int J Cardiol 2002; 82: 149-58.
124. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, Halperin JL, Le Heuzey JY, Kay GN, Lowe JE, Olsson SB, Prystowsky EN, Tamargo JL, Wann S. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation-executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation). Eur Heart J 2006; 27: 1979-2030.
125. Cleland JG, Findlay I, Jafri S, Sutton G, Falk R, Bulpitt C, Prentice C, Ford I, Trainer A, Poole-Wilson PA. The Warfarin/Aspirin Study in Heart failure (WASH): a randomized trial comparing antithrombotic strategies for patients with heart failure. Am Heart J 2004; 148: 157-64.
126. Cleland JG, Ghosh J, Freemantle N, Kaye GC, Nasir M, Clark AL, Coletta AP. Clinical trials update and cumulative meta-analyses from the American College of Cardiology: WATCH, SCD-HeFT, DINAMIT, CASINO, INSPIRE, STRATUS-US, RIO-lipids and cardiac resynchronisation therapy in heart failure. Eur J Heart Fail 2004; 6: 501-8.
127. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, Bohm M, Cleland JG, Cornel JH, Dunselman P, Fonseca C, Goudev A, Grande P, Gullestad L, Hjalmarson A, Hradec J, Janosi A, Kamensky G, Komajda M, Korewicki J, Kuusi T, Mach F, Mareev V, McMurray JJ, Ranjith N, Schaufelberger M, Vanhaecke J, van Veldhuisen DJ, Waagstein F, Wedel H, Wikstrand J. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. N Engl J Med 2007; 357: 2248-61.
128. Setaro JF, Zaret BL, Schulman DS, Black HR, Soufer R. Usefulness of verapamil for congestive heart failure associated with abnormal left ventricular diastolic filling and normal left ventricular systolic performance. Am J Cardiol 1990; 66: 981-6.
129. Hung MJ, Cherng WJ, Kuo LT, Wang CH. Effect of verapamil in elderly patients with left ventricular diastolic dysfunction as a cause of congestive heart failure. Int J Clin Pract 2002; 56: 57-62.
130. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. Lancet 2003; 362: 777-81.
131. Cleland JG, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. Eur Heart J 2006; 27: 2338-45.
132. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP, Beiser A, D'Agostino RB, Kannel WB, Murabito JM, Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D. Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study. Circulation 2002; 106: 3068-72.
133. Gheorghiade M, Sopko G, De Luca L, Velazquez EJ, Parker JD, Binkley PF, Sadowski Z, Golba KS, Prior DL, Rouleau JL, Bonow RO. Navigating the crossroads of coronary artery disease and heart failure. Circulation 2006; 114: 1202-13.
134. Shanmugan G, Legare JF. Revascularization for ischemic cardiomyopathy. Curr Opin Cardiol 2008; 23: 148-52.
135. Schinkel AF, Poldermans D, Elhendy A, Bax JJ. Assessment of myocardial viability in patients with heart failure. J Nucl Med 2007; 48: 1135-46.
136. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, Butchart E, Dion R, Filippatos G, Flachskampf F, Hall R, Iung B, Kasprzak J, Nataf P, Tornos P, Torracca L, Wenink A. Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2007; 28: 230-68.
137. Pereira JJ, Lauer MS, Bashir M, Afridi I, Blackstone EH, Stewart WJ, McCarthy PM, Thomas JD, Asher CR. Survival after aortic valve replacement for severe aortic stenosis with low transvalvular gradients and severe left ventricular dysfunction. J Am Coll Cardiol 2002; 9: 1356-63.
138. Vardas PE, Auricchio A, Blanc JJ, Daubert JC, Drexler H, Ector H, Gasparini M, Linde C, Morgado FB, Oto A, Sutton R, Trusz-Gluza M. Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the task force for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association. Eur Heart J 2007; 28: 2256-95.
139. Anderson L, Miyazaki C, Sutherland G, Oh J. Patient selection and echocardiographic assessment of dyssynchrony in cardiac resynchronization therapy. Circulation 2008; 117: 2009-23.
140. Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, Sun JP, Nihoyannopoulos P, Merlino J, Abraham WT, Ghio S, Leclercq C, Bax JJ, Yu CM, Gorcsan J 3rd, St John Sutton M, De Sutter J, Murillo J. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial. Circulation 2008; 117: 2608-16.
141. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E, Kocovic DZ, Packer M, Clavell AL, Hayes DL, Ellestad M, Trupp RJ, Underwood J, Pickering F, Truex C, McAtee P, Messenger J. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. N Engl J Med 2002; 346: 1845-53.
142. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, Carson P, DiCarlo L, DeMets D, White BG, DeVries DW, Feldman AM. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. N Engl J Med 2004; 350: 2140-50.
143. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. N Engl J Med 2005; 352: 1539-49.
144. Rivero-Ayerza M, Theuns DA, Garcia-Garcia HM, Boersma E, Simoons M, Jordaens LJ. Effects of cardiac resynchronization therapy on overall mortality and mode of death: a meta-analysis of randomized controlled trials. Eur Heart J 2006; 27: 2682-8.
145. Fruhwald FM, Fahrleitner-Pammer A, Berger R, Leyva F, Freemantle N, Erdmann E, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L, Daubert JC, Cleland JG. Early and sustained effects of cardiac resynchronization therapy on N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with moderate to severe heart failure and cardiac dyssynchrony. Eur Heart J 2007; 28: 1592-7.
146. Siebels J, Kuck KH. Implantable cardioverter defibrillator compared with antiarrhythmic drug treatment in cardiac arrest survivors (the Cardiac Arrest Study Hamburg). Am Heart J 1994; 127: 1139-44.
147. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. N Engl J Med 1997; 337: 1576-83.
148. Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, Dorian P, Roy D, Sheldon RS,

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.137.181.106 Sat, 12 Oct 2024, 05:32:30

Mitchell LB, Green MS, Klein GJ, O'Brien B. Canadian implantable defibrillator study (CIDS): a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. Circulation 2000; 101: 1297-302.
149. Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, Schron EB, Kuck KH, Zipes DP, Greene HL, Boczor S, Domanski M, Follmann D, Gent M, Roberts RS. 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; 21: 2071-8.
150. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. N Engl J Med 1989; 321: 406-12.
151. Julian DG, Camm AJ, Frangin G, Janse MJ, Munoz A, Schwartz PJ, Simon P. Randomised trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT. European Myocardial Infarct Amiodarone Trial Investigators. Lancet 1997; 349: 667-74.
152. Cairns JA, Connolly SJ, Roberts R, Gent M. Randomised trial of outcome after myocardial infarction in patients with frequent or repetitive ventricular premature depolarisations: CAMIAT. Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial Investigators. Lancet 1997; 349: 675-82.
153. Singh SN, Fletcher RD, Fisher SG, Singh BN, Lewis HD, Deedwania PC, Massie BM, Colling C, Lazzeri D. Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure. N Engl J Med 1995; 333: 77-82.
154. Waldo AL, Camm AJ, deRuyter H, Friedman PL, MacNeil DJ, Pauls JF, Pitt B, Pratt CM, Schwartz PJ, Veltri EP. Effect of d-sotalol on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent and remote myocardial infarction. The SWORD Investigators. Survival With Oral d-Sotalol. Lancet 1996; 348: 7-12.
155. Torp-Pedersen C, Moller M, Bloch-Thomsen PE, Kober L, Sandoe E, Egstrup K, Agner E, Carlsen J, Videbaek J, Marchant B, Camm AJ. Dofetilide in patients with congestive heart failure and left ventricular dysfunction. Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality on Dofetilide Study Group. N Engl J Med 1999; 341: 857-65.
156. Camm AJ, Pratt CM, Schwartz PJ, Al-Khalidi HR, Spyt MJ, Holroyde MJ, Karam R, Sonnenblick EH, Brum JM. Mortality in patients after a recent myocardial infarction: a randomized, placebo-controlled trial of azimilide using heart rate variability for risk stratification. Circulation 2004; 109: 990-6.
157. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, Domanski M, Troutman C, Anderson J, Johnson G, McNulty SE, Clapp-Channing N, Davidson-Ray LD, Fraulo ES, Fishbein DP, Luceri RM, Ip JH. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. N Engl J Med 2005; 352: 225-37.
158. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Klein H, Levine JH, Saksena S, Waldo AL, Wilber D, Brown MW, Heo M. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. N Engl J Med 1996; 335: 1933-40.
159. Bigger JT Jr. Prophylactic use of implanted cardiac defibrillators in patients at high risk for ventricular arrhythmias after coronary-artery bypass graft surgery. Coronary Artery Bypass Graft (CABG) Patch Trial Investigators. N Engl J Med 1997; 337: 1569-75.
160. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, Josephson ME, Prystowsky EN, Hafley G. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. N Engl J Med 1999; 341: 1882-90.
161. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Brown MW, Andrews ML. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. N Engl J Med 2002; 346: 877-83.
162. Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, Roberts RS, Hampton JR, Hatala R, Fain E, Gent M, Connolly SJ. Prophylactic use of an implantable cardioverter–defibrillator after acute myocardial infarction. N Engl J Med 2004; 351: 2481-8.
163. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, Gregoratos G, Klein G, Moss AJ, Myerburg RJ, Priori SG, Quinones MA, Roden DM, Silka MJ, Tracy C, Blanc JJ, Budaj A, Dean V, Deckers JW, Despres C, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo JL, Zamorano JL, Smith SC Jr, Jacobs AK, Adams CD, Antman EM, Anderson JL, Hunt SA, Halperin JL, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death - executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death) Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. Eur Heart J 2006; 27: 2099-140.
164. Bansch D, Antz M, Boczor S, Volkmer M, Tebbenjohanns J, Seidl K, Block M, Gietzen F, Berger J, Kuck KH. Primary prevention of sudden cardiac death in idiopathic dilated cardiomyopathy: the Cardiomyopathy Trial (CAT). Circulation 2002; 105: 1453-8.
165. Strickberger SA, Hummel JD, Bartlett TG, Frumin HI, Schuger CD, Beau SL, Bitar C, Morady F. Amiodarone versus implantable cardioverter–defibrillator: randomized trial in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy and asymptomatic nonsustained ventricular tachycardia - AMIOVIRT. J Am Coll Cardiol 2003; 41: 1707-12.
166. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, Quigg R, Estes NA, Anderson KP, Calkins H, Hoch D, Goldberger J, Shalaby A, Sanders WE, Schaechter A, Levine JH. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. N Engl J Med 2004; 350: 2151-8.
167. Desai AS, Fang JC, Maisel WH, Baughman KL. Implantable defibrillators for the prevention of mortality in patients with nonischemic cardiomyopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA 2004; 292: 2874-9.
168. Miller LW, Pagani FD, Russell SD, John R, Boyle AJ, Aaronson KD, Conte JV, Naka Y, Mancini D, Delgado RM, MacGillivray TE, Farrar DJ, Frazier OH. Use of a continuous-flow device in patients awaiting heart transplantation. N Engl J Med 2007; 357: 885-96.
169. Stevenson LW, Shekar P. Ventricular assist devices for durable support. Circulation 2005; 112: e111-e115.
170. Costanzo MR, Guglin ME, Saltzberg MT, Jessup ML, Bart BA, Teerlink JR, Jaski BE, Fang JC, Feller ED, Haas GJ, Anderson AS, Schollmeyer MP, Sobotka PA. Ultra-filtration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure. J Am Coll Cardiol 2007; 49: 675-83.
171. Efremidis M, Pappas L, Sideris A, Filippatos G. Management of atrial fibrillation in patients with heart failure. J CardFail 2008; 14: 232-7.
172. Roy D, Talajic M, Nattel S, Wyse DG, Dorian P, Lee KL, Bourassa MG, Arnold JM, Buxton AE, Camm AJ, Connolly SJ, Dubuc M, Ducharme A, Guerra PG, Hohnloser SH, Lambert J, Le Heuzey JY, O'Hara G, Pedersen OD, Rouleau JL, Singh BN, Stevenson LW, Stevenson WG, Thibault B, Waldo AL. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. N Engl J Med 2008; 358: 2667-77.
173. Carbucicchio C, Santamaria M, Trevisi N, Maccabelli G, Giraldi F, Fassini G, Riva S, Moltrasio M, Cireddu M, Veglia F, Della Bella P. Catheter ablation for the treatment of electrical storm in pa-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.137.181.106 Sat, 12 Oct 2024, 05:32:30

tients with implantable cardioverter-defibrillators: short- and long-term outcomes in a prospective single-center study. Circulation 2008; 117: 462-9.
174. Naegeli B, Kurz DJ, Koller D, Straumann E, Furrer M, Maurer D, Minder E, Bertel O. Single-chamber ventricular pacing increases markers of left ventricular dysfunction compared with dual-chamber pacing. Europace 2007; 9: 194-9.
175. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder RE, Struijker Boudier HA, Zanchetti A, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Kjeldsen SE, Erdine S, Narkiewicz K, Kiowski W, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Cifkova R, Dominiczak A, Fagard R, Heagerty AM, Laurent S, Lindholm LH, Mancia G, Manolis A, Nilsson PM, Redon J, Schmieder RE, Struijker-Boudier HA, Viigimaa M, Filippatos G, Adamopoulos S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Bertomeu V, Clement D, Erdine S, Farsang C, Gaita D, Kiowski W, Lip G, Mallion JM, Manolis AJ, Nilsson PM, O'Brien E, Ponikowski P, Redon J, Ruschitzka F, Tamargo J, van Zwieten P, Viigimaa M, Waeber B, Williams B, Zamorano JL, The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension, The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2007; 28: 1462-536.
176. Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KK. The progression from hypertension to congestive heart failure. JAMA 1996; 275: 1557-62.
177. Nichols GA, Gullion CM, Koro CE, Ephross SA, Brown JB. The incidence of congestive heart failure in type 2 diabetes: an update. Diabetes Care 2004; 27: 1879-84.
178. Macdonald MR, Petrie MC, Hawkins NM, Petrie JR, Fisher M, McKelvie R, Aguilar D, Krum H, McMurray JJV. Diabetes, left ventricular systolic dysfunction, and chronic heart failure. Eur Heart J 2008; 29: 1224-40.
179. Macdonald MR, Petrie MC, Varyani F, Ostergren J, Michelson EL, Young JB, Solomon SD, Granger CB, Swedberg K, Yusuf S, Pfeffer MA, McMurray JJ. Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fraction heart failure: an analysis of the Candesartan in Heart failure: assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. Eur Heart J 2008; 29: 1337-85.
180. De Groote P, Lamblin N, Mouquet F, Plichon D, McFadden E, Van Belle E, Bauters C. Impact of diabetes mellitus on long-term survival in patients with congestive heart failure. Eur Heart J 2004; 25: 656-62.
181. Ryden L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, de Boer MJ, Cosentino F, Jonsson B, Laakso M, Malmberg K, Priori S, Ostergren J, Tuomilehto J, Thrainsdottir I, Vanhorebeek I, Stramba-Badiale M, Lindgren P, Qiao Q, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm J, Dean V, Deckers J, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo J, Zamorano JL, Deckers JW, Bertrand M, Charbonnel B, Erdmann E, Ferrannini E, Flyvbjerg A, Gohlke H, Juanatey JR, Graham I, Monteiro PF, Parhofer K, Pyorala K, Raz I, Schernthaner G, Volpe M, Wood D. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Eur Heart J 2007; 28: 88-136.
182. Smith GL, Lichtman JH, Bracken MB, Shlipak MG, Phillips CO, DiCapua P, Krumholz HM. Renal impairment and outcomes in heart failure: systematic review and meta-analysis. J Am Coll Cardiol 2006; 47: 1987-996.
183. Le Jemtel TH, Padeletti M, Jelic S. Diagnostic and therapeutic challenges in patients with coexistent chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure. J Am Coll Cardiol 2007; 49: 171-80.
184. Rutten FH, Cramer MJ, Grobbee DE, Sachs AP, Kirkels JH, Lammers JW, Hoes AW. Unrecognized heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. Eur Heart J 2005; 26: 1887-94.
185. Rutten FH, Cramer MJ, Lammers JW, Grobbee DE, Hoes AW. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: an ignored combination? Eur J Heart Fail 2006; 8: 706-11.
186. Sin DD, Man SF. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. Proc Am Thorac Soc 2005; 2: 8-11.
187. Macchia A, Monte S, Romero M, D'Ettorre A, Tognoni G. The prognostic influence of chronic obstructive pulmonary disease in patients hospitalised for chronic heart failure. Eur J Heart Fail 2007; 9: 942-8.
188. Egred M, Shaw S, Mohammad B, Waitt P, Rodrigues E. Under-use of beta-blockers in patients with ischaemic heart disease and concomitant chronic obstructive pulmonary disease. Q J Med 2005; 98: 493-97.
189. Shelton RJ, Rigby AS, Cleland JG, Clark AL. Effect of a community heart failure clinic on uptake of beta blockers by patients with obstructive airways disease and heart failure. Heart 2006; 92: 331-6.
190. Salpeter S, Ormiston T, Salpeter E. Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2005; (4): CD003566.
191. Lopez-Sendon J, Swedberg K, McMurray J, Tamargo J, Maggioni AP, Dargie H, Tendera M, Waagstein F, Kjekshus J, Lechat P, Torp-Pedersen C. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. Eur Heart J 2004; 25: 1341-62.
192. Gosker HR, Lencer NH, Franssen FM, van der Vusse GJ, Wouters EF, Schols AM. Striking similarities in systemic factors contributing to decreased exercise capacity in patients with severe chronic heart failure or COPD. Chest 2003; 123: 1416-24.
193. Felker GM, Adams KF Jr, GattisWA, O'Connor CM. Anemia as a risk factor and therapeutic target in heart failure. J Am Coll Cardiol 2004; 44: 959-66.
194. Tang YD, Katz SD. Anemia in chronic heart failure: prevalence, etiology, clinical correlates, and treatment options. Circulation 2006; 113: 2454-61.
195. Opasich C, Cazzola M, Scelsi L, De Feo S, Bosimini E, Lagioia R, Febo O, Ferrari R, Fucili A, Moratti R, Tramarin R, Tavazzi L. Blunted erythropoietin production and defective iron supply for erythropoiesis as major causes of anaemia in patients with chronic heart failure. Eur Heart J 2005; 26: 2232-7.
196. Nanas JN, Matsouka C, Karageorgopoulos D, Leonti A, Tsolakis E, Drakos SG, Tsagalou EP, Maroulidis GD, Alexopoulos GP, Kanakakis JE, Anastasiou-Nana MI. Etiology of anemia in patients with advanced heart failure. J Am Coll Cardiol 2006; 48: 2485-9.
197. Mancini DM, Katz SD, Lang CC, LaManca J, Hudaihed A, Androne AS. Effect of erythropoietin on exercise capacity in patients with moderate to severe chronic heart failure. Circulation 2003; 107: 294-9.
198. Ponikowski P, Anker SD, Szachniewicz J, Okonko D, Ledwidge M, Zymlinski R, Ryan E, Wasserman SM, Baker N, Rosser D, Rosen SD, Poole-Wilson PA, Banasiak W, Coats AJ, McDonald K. Effect of darbepoetin alfa on exercise tolerance in anemic patients with symptomatic chronic heart failure: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Am Coll Cardiol 2007; 49: 753-62.
199. van Veldhuisen DJ, Dickstein K, Cohen-Solal A, Lok DJ, Wasserman SM, Baker N, Rosser D, Cleland JG, Ponikowski P. Randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the effect of two dosing regimens of darbepoetin alfa in

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.137.181.106 Sat, 12 Oct 2024, 05:32:30

patients with heart failure and anaemia. Eur Heart J 2007; 28: 2208-16.
200. Okonko DO, Grzeslo A, Witkowski T, Mandal AK, Slater RM, Roughton M, Foldes G, Thum T, Majda J, Banasiak W, Missouris CG, Poole-Wilson PA, Anker SD, Ponikowski P. Effect of intravenous iron sucrose on exercise tolerance in anemic and nonanemic patients with symptomatic chronic heart failure and iron deficiency FERRIC-HF: a randomized, controlled, observer-blinded trial. J Am Coll Cardiol 2008; 51: 103-12.
201. von Haehling S, Doehner W, Anker SD. Nutrition, metabolism, and the complex pathophysiology of cachexia in chronic heart failure. Cardiovasc Res 2007; 73: 298-309.
202. Springer J, Filippatos G, Akashi YJ, Anker SD. Prognosis and therapy approaches of cardiac cachexia. Curr Opin Cardiol 2006; 21: 229-33.
203. Daliento L, Somerville J, Presbitero P, Menti L, Brach-Prever S, Rizzoli G, Stone S. Eisenmenger syndrome. Factors relating to deterioration and death. Eur Heart J 1998; 19: 1845-55.
204. Diller GP, Dimopoulos K, Broberg CS, Kaya MG, Naghotra US, Uebing A, Harries C, Goktekin O, Gibbs JS, Gatzoulis MA. Presentation, survival prospects, and predictors of death in Eisenmenger syndrome: a combined retrospective and case-control study. Eur Heart J 2006; 27: 1737-42.
205. Filippatos G, Zannad F. An introduction to acute heart failure syndromes: definition and classification. Heart Fail Rev 2007; 12: 87-90.
206. Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, Drexler H, Follath F, Harjola VP, Hochadel M, Komajda M, Lassus J, Lopez-Sendon JL, Ponikowski P, Tavazzi L. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. Eur Heart J 2006; 27: 2725-36.
207. Yancy CW, Lopatin M, Stevenson LW, De Marco T, Fonarow GC. Clinical presentation, management, and in-hospital outcomes of patients admitted with acute decompensated heart failure with preserved systolic function: a report from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) Database. J Am Coll Cardiol 2006; 47: 76-84.
208. Gheorghiade M, Zannad F, Sopko G, Klein L, Pina IL, Konstam MA, Massie BM, Roland E, Targum S, Collins SP, Filippatos G, Tavazzi L. Acute heart failure syndromes: current state and framework for future research. Circulation 2005; 112: 3958-68.
209. Tavazzi L, Maggioni AP, Lucci D, Cacciatore G, Ansalone G, Oliva F, Porcu M. Nationwide survey on acute heart failure in cardiology ward services in Italy. Eur Heart J 2006; 27: 1207-15.
210. Zannad F, Mebazaa A, Juilliere Y, Cohen-Solal A, Guize L, Alla F, Rouge P, Blin P, Barlet MH, Paolozzi L, Vincent C, Desnos M, Samii K. Clinical profile, contemporary management and one-year mortality in patients with severe acute heart failure syndromes: the EFICA study. Eur J Heart Fail 2006; 8: 697-705.
211. Siirila-Waris K, Lassus J, Melin J, Peuhkurinen K, Nieminen MS, Harjola VP. Characteristics, outcomes, and predictors of 1-year mortality in patients hospitalized for acute heart failure. Eur Heart J 2006; 27: 3011-7.
212. Fonarow GC, Adams KF Jr., Abraham WT, Yancy CW, Boscardin WJ. Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure: classification and regression tree analysis. JAMA 2005; 293: 572-80.
213. Maisel AS, Bhalla V, Braunwald E. Cardiac biomarkers: a contemporary status report. Nat Clin Pract Cardiovasc Med 2006; 3: 24-34.
214. Chen AA, Wood MJ, Krauser DG, Baggish AL, Tung R, Anwaruddin S, Picard MH, Januzzi JL. NT-proBNP levels, echocardiographic findings, and outcomes in breathless patients: results from the ProBNP Investigation of Dyspnoea in the Emergency Department (PRIDE) echocardiographic substudy. Eur Heart J 2006; 27: 839-45.
215. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernandez-Aviles F, Fox KA, Hasdai D, Ohman EM, Wallentin L, Wijns W. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. Eur Heart J 2007; 28: 1598-660.
216. Cleland JG, Abdellah AT, Khaleva O, Coletta AP, Clark AL. Clinical trials update from the European Society of Cardiology Congress 2007: 3CPO, ALOFT, PROSPECT and statins for heart failure. Eur J Heart Fail 2007; 9: 1070-3.
217. Masip J. Non-invasive ventilation. Heart Fail Rev 2007; 12: 119-24.
218. Masip J, Roque M, Sanchez B, Fernandez R, Subirana M, Exposito JA. Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema: systematic review and meta-analysis. JAMA 2005; 294: 3124-30.
219. Peter JV, Moran JL, Phillips-Hughes J, Graham P, Bersten AD. Effect of noninvasive positive pressure ventilation (NIPPV) on mortality in patients with acute cardiogenic pulmonary oedema: a meta-analysis. Lancet 2006; 367: 1155-63.
220. Hoffman JR, Reynolds S. Comparison of nitroglycerin, morphine and furosemide in treatment of presumed pre-hospital pulmonary edema. Chest 1987; 92: 586-93.
221. Lee G, DeMaria AN, Amsterdam EA, Realyvasquez F, Angel J, Morrison S, Mason DT. Comparative effects of morphine, meperidine and pentazocine on cardiocirculatory dynamics in patients with acute myocardial infarction. Am J Med 1976; 60: 949-55.
222. Peacock WHJ, Diercks D, Fonorow G, Emerman C. Morphine for acute decompensated heart failure: valuable adjunct or a historical remnant? Acad Emerg Med 2005; 12: 97b-98b.
223. Channer KS, McLean KA, Lawson-Matthew P, Richardson M. Combination diuretic treatment in severe heart failure: a randomised controlled trial. Br Heart J 1994; 71: 146-50.
224. Cotter G, Metzkor E, Kaluski E, Faigenberg Z, Miller R, Simovitz A, Shaham O, Marghitay D, Koren M, Blatt A, Moshkovitz Y, Zaidenstein R, Golik A. Randomised trial of high-dose isosorbide dinitrate plus low-dose furosemide versus high-dose furosemide plus low-dose isosorbide dinitrate in severe pulmonary oedema. Lancet 1998; 351: 389-93.
225. Jhund PS, McMurray JJ, Davie AP. The acute vascular effects of frusemide in heart failure. Br J Clin Pharmacol 2000; 50: 9-13.
226. Pivac N, Rumboldt Z, Sardelic S, Bagatin J, Polic S, Ljutic D, Naranca M, Capkun V. Diuretic effects of furosemide infusion versus bolus injection in congestive heart failure. Int J Clin Pharmacol Res 1998; 18: 121-8.
227. Konstam MA, Gheorghiade M, Burnett JC Jr., Grinfeld L, Maggioni AP, Swedberg K, Udelson JE, Zannad F, Cook T, Ouyang J, Zimmer C, Orlandi C. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial. JAMA 2007; 297: 1319-331.
228. Elkayam U, Bitar F, Akhter MW, Khan S, Patrus S, Derakhshani M. Intravenous nitroglycerin in the treatment of decompensated heart failure: potential benefits and limitations. J Cardiovasc Pharmacol Ther 2004; 9: 227-41.
229. Moazemi K, Chana JS, Willard AM, Kocheril AG. Intravenous vasodilator therapy in congestive heart failure. Drugs Aging 2003; 20: 485-508.
230. Bayram M, De Luca L, Massie MB, Gheorghiade M. Reassessment of dobutamine, dopamine, and milrinone in the management of acute heart failure syndromes. Am J Cardiol 2005; 96: 47G-58G.
231. Felker GM, Benza RL, Chandler AB, Leimberger JD, Cuffe MS, Califf RM, Gheorghiade M, O'Connor CM. Heart failure etiology and response to milrinone in decompensated heart failure: results from the OPTIME-CHF study. J Am Coll Cardiol 2003; 41: 997-1003.
232. Galley HF. Renal-dose dopamine: will the message now get through? Lancet 2000; 356: 2112-3.
233. Gilbert EM, Hershberger RE, Wiechmann RJ, Movsesian MA, Bristow MR. Pharmacologic and hemodynamic effects of combined beta-agonist stimulation and phosphodiesterase inhibition in the failing human heart. Chest 1995; 108: 1524-32.
234. Lowes BD, Tsvetkova T, Eichhorn EJ, Gilbert EM, Bristow MR. Mil-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.137.181.106 Sat, 12 Oct 2024, 05:32:30

rinone versus dobutamine in heart failure subjects treated chronically with carvedilol. Int J Cardiol 2001; 81: 141-9.
235. Mebazaa A, Nieminen MS, Packer M, Cohen-Solal A, Kleber FX, Pocock SJ, Thakkar R, Padley RJ, Poder P, Kivikko M. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE Randomized Trial. JAMA 2007; 297: 1883-91.
236. Metra M, Nodari S, D'Aloia A, Muneretto C, Robertson AD, Bristow MR, Dei Cas L. Beta-blocker therapy influences the hemodynamic response to inotropic agents in patients with heart failure: a randomized comparison of dobutamine and enoximone before and after chronic treatment with metoprolol or carvedilol. J Am Coll Cardiol 2002; 40: 1248-58.
237. Cleland JG, Freemantle N, Coletta AP, Clark AL. Clinical trials update from the American Heart Association: REPAIR-AMI, ASTAMI, JELIS, MEGA, REVIVE-II, SURVIVE, and PROACTIVE. Eur J Heart Fail 2006; 8: 105-10.
238. Stewart S. Financial aspects of heart failure programs of care. Eur J Heart Fail 2005; 7: 423-8.
239. Yu DS, Thompson DR, Lee DT. Disease management programmes for older people with heart failure: crucial characteristics which improve post-discharge outcomes. Eur Heart J 2006; 27: 596-612.
240. de la Porte PW, Lok DJ, van Veldhuisen DJ, van Wijngaarden J, Cornel JH, Zuithoff NP, Badings E, Hoes AW. Added value of a physician- and nurse-directed heart failure clinic: results from the Deventer-Alkmaar heart failure study. Heart 2007; 93: 819-25.
241. Jaarsma T, van derWal MH, Lesman-Leegte I, Luttik ML, Hogenhuis J, Veeger NJ, Sanderman R, Hoes AW, van Gilst WH, Lok DJ, Dunselman PH, Tijssen JG, Hillege HL, van Veldhuisen DJ. Effect of moderate or intensive disease management program on outcome in patients with heart failure: Coordinating Study Evaluating Outcomes of Advising and Counseling in Heart Failure (COACH). Arch Intern Med 2008; 168: 316-24.
242. Stewart S, Marley JE, Horowitz JD. Effects of a multidisciplinary, home-based intervention on unplanned readmissions and survival among patients with chronic congestive heart failure: a randomised controlled study. Lancet 1999; 354: 1077-83.
243. Stromberg A, Martensson J, Fridlund B, Levin LA, Karlsson JE, Dahlstrom U. Nurse-led heart failure clinics improve survival and self-care behaviour in patients with heart failure: results from a prospective, randomised trial. Eur Heart J 2003; 24: 1014-23.
244. Blue L, McMurray J. How much responsibility should heart failure nurses take? Eur J Heart Fail 2005; 7: 351-61.
245. Krumholz HM, Amatruda J, Smith GL, Mattera JA, Roumanis SA, Radford MJ, Crombie P, Vaccarino V. Randomized trial of an education and support intervention to prevent readmission of patients with heart failure. J Am Coll Cardiol 2002; 39: 83-9.
246. Koelling TM, Johnson ML, Cody RJ, Aaronson KD. Discharge education improves clinical outcomes in patients with chronic heart failure. Circulation 2005; 111: 179-85.
247. Clark RA, Inglis SC, McAlister FA, Cleland JG, Stewart S. Telemonitoring or structured telephone support programmes for patients with chronic heart failure: systematic review and meta-analysis. BMJ 2007; 334: 942.
248. Corra U, Giannuzzi P, Adamopoulos S, Bjornstad H, Bjarnason-Weherns B, Cohen-Solal A, Dugmore D, Fioretti P, Gaita D, Hambrecht R, Hellermans I, McGee H, Mendes M, Perk J, Saner H, Vanhees L. Executive summary of the position paper of the Working Group on Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology of the European Society of Cardiology (ESC): core components of cardiac rehabilitation in chronic heart failure. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2005; 12: 321-5.
249. Gohler A, Januzzi JL, Worrell SS, Osterziel KJ, Gazelle GS, Dietz R, Siebert U. A systematic meta-analysis of the efficacy and heterogeneity of disease management programs in congestive heart failure. J Card Fail 2006; 12: 554-67.
250. Roccaforte R, Demers C, Baldassarre F, Teo KK, Yusuf S. Effectiveness of comprehensive disease management programmes in improving clinical outcomes in heart failure patients. A meta-analysis. Eur J Heart Fail 2005; 7: 1133-44.
251. Goodlin SJ, Hauptman PJ, Arnold R, Grady K, Hershberger RE, Kutner J, Masoudi F, Spertus J, Dracup K, Cleary JF, Medak R, Crispell K, Pina I, Stuart B, Whitney C, Rector T, Teno J, Renlund DG. Consensus statement: palliative and supportive care in advanced heart failure. J Card Fail 2004; 10: 200-9.
252. Metra M, Ponikowski P, Dickstein K, McMurray JJ, Gavazzi A, Bergh CH, Fraser AG, Jaarsma T, Pitsis A, Mohacsi P, Bohm M, Anker S, Dargie H, Brutsaert D, Komajda M. Advanced chronic heart failure: a position statement from the Study Group on Advanced Heart Failure of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail 2007; 9: 684-94.