## Linee guida

# Linee guida per la diagnosi e il trattamento dello scompenso cardiaco cronico: riassunto esecutivo (revisione 2005)

### Task Force sulla Diagnosi e Trattamento dello Scompenso Cardiaco Cronico della Società Europea di Cardiologia

Autori/Membri della Task Force

Karl Swedberg (Chairperson) (Göteborg, Svezia)

Commissione Redattrice: John Cleland (Hull, UK), Henry Dargie (Glasgow, UK),

Helmut Drexler (Hannover, Germania), Ferenc Follath (Zurigo, Svizzera),

Michel Komajda (Parigi, Francia), Luigi Tavazzi (Pavia, Italia),

Otto A. Smiseth (Oslo, Norvegia)

### Altri Collaboratori

Antonello Gavazzi (Bergamo, Italia), Axel Haverich (Hannover, Germania), Arno Hoes (Utrecht, Olanda), Tiny Jaarsma (Groningen, Olanda), Jerzy Korewicki (Varsavia, Polonia), Samuel Lévy (Marsiglia, Francia), Cecilia Linde (Stoccolma, Svezia), José-Luis Lopez-Sendon (Madrid, Spagna), Markku S. Nieminen (Helsinki, Finlandia), Luc Piérard (Liegi, Belgio), Willem J. Remme (Rhoon, Olanda)

Commissione della Società Europea di Cardiologia per le Linee Guida Pratiche Silvia G. Priori (Chairperson) (Italia), Jean-Jacques Blanc (Francia), Andrzej Budaj (Polonia), John Camm (UK), Veronica Dean (Francia), Jaap Deckers (Olanda), Kenneth Dickstein (Norvegia), John Lekakis (Grecia), Keith McGregor (Francia), Marco Metra (Italia), João Morais (Portogallo), Ady Osterspey (Germania), Juan Tamargo (Spagna), José Luis Zamorano (Spagna)

Tradotto da 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.

Per la corrispondenza:

### Dr.ssa Maria Frigerio

Cardiologia 2Insufficienza Cardiaca
e Trapianto
Dipartimento
Cardio-Toraco-Vascolare
"A. De Gasperis"
A.O. Niguarda
Ca' Granda
Piazza Ospedale
Maggiore, 3
20162 Milano
E-mail: maria.frigerio@
ospedaleniguarda.it

### Prof. Gianfranco Sinagra

Struttura Complessa di Cardiologia Dipartimento Cardiovascolare Ospedale Cattinara Strada di Fiume, 447 34149 Trieste E-mail: gianfranco.sinagra@aots.sanita.fyg.it

### Revisori del Documento

Marco Metra (Coordinatore) (Italia), Michael Böhm (Germania), Alain Cohen-Solal (Francia), Martin Cowie (UK), Ulf Dahlström (Svezia), Kenneth Dickstein (Norvegia), Gerasimos S. Filippatos (Grecia), Edoardo Gronda (Italia), Richard Hobbs (UK), John K. Kjekshus (Norvegia), John McMurray (UK), Lars Rydén (Svezia), Gianfranco Sinagra (Italia), Juan Tamargo (Spagna), Michal Tendera (Polonia), Dirk van Veldhuisen (Olanda), Faiez Zannad (Francia)

Revisione italiana a cura di Maria Frigerio e Gianfranco Sinagra

(Ital Heart J Suppl 2005; 6 (11): 735-764)

Prefazione	736	Altri termini descrittivi di	
DIAGNOSI DI SCOMPENSO		scompenso cardiaco	738
CARDIACO CRONICO	737	Definizione di scompenso	
Introduzione	737	cardiaco cronico	738
Epidemiologia	737	ASPETTI FISIOPATOLOGICI DELLA	750
DEFINIZIONE DI SCOMPENSO CARDIACO	738		
Scompenso cardiaco acuto		SINTOMATOLOGIA DI SCOMPENSO	
vs scompenso cardiaco cronico	738	CARDIACO RILEVANTI AI FINI DIAGNOSTICI	739
Scompenso cardiaco sistolico		METODOLOGIA DIAGNOSTICA DI SCOMPENSO	)
vs scompenso cardiaco diastolico	738	CARDIACO NELLA PRATICA CLINICA	739

Sintomi e segni nella diagnosi di		Antagonisti recettoriali dell'angiotensina	749
scompenso cardiaco	739	Glicosidi cardiaci	751
Sintomi e gravità dello		Vasodilatatori	751
scompenso cardiaco	739	Farmaci inotropi positivi	752
Elettrocardiogramma	740	Anticoagulanti e antiaggreganti	752
Rx-torace	740	Antiaritmici	752
Dati ematologici ed ematochimici	740	Ossigenoterapia	752
Peptidi natriuretici	741	CHIRURGIA E DISPOSITIVI MECCANICI	752
Ecocardiografia	741	Procedure di rivascolarizzazione,	
Test non invasivi integrativi	742	chirurgia della valvola mitrale e	
Funzionalità polmonare	742	ricostruzione del ventricolo sinistro	752
Test da sforzo	742	Rivascolarizzazione miocardica	753
Indagini invasive	742	Chirurgia della valvola mitrale	753
Test di valutazione neuroendocrina ad		Ricostruzione del ventricolo sinistro	753
esclusione dei peptidi natriuretici	743	Pacemaker	753
Elettrocardiogramma dinamico secondo		Cardioverter-defibrillatori impiantabili	753
Holter: monitoraggio ambulatoriale e a		Interventi di sostituzione cardiaca:	
lungo termine	743	trapianto cardiaco, dispositivi di assistenza	
Requisiti per porre diagnosi di scompenso		ventricolare e cuore artificiale	754
cardiaco nella pratica clinica	743	Ultrafiltrazione	755
Prognosi	743	Scelta e "timing" della terapia	
TRATTAMENTO DELLO SCOMPENSO		farmacologica	755
CARDIACO	743	Scompenso cardiaco con frazione di	
Obiettivi terapeutici nello	,	eiezione ventricolare sinistra conservata	756
scompenso cardiaco	743	TRATTAMENTO DELLO SCOMPENSO	7.5
PREVENZIONE DELLO	,	CARDIACO NELL'ANZIANO	757
SCOMPENSO CARDIACO	744	Inibitori dell'enzima di conversione	
TRATTAMENTO DELLO SCOMPENSO	,	dell'angiotensina e antagonisti recettoriali	757
CARDIACO CRONICO	744	dell'angiotensina	757
TRATTAMENTO NON FARMACOLOGICO	744	Diuretici	757
Consigli generali e altre misure non	,	Betabloccanti	758
farmacologiche	744	Glicosidi cardiaci	758
Riposo, esercizio fisico e allenamento	746	Vasodilatatori	758 758
TERAPIA FARMACOLOGICA	746	AritmieAritmie ventricolari	758
Inibitori dell'enzima di conversione	7 10	Fibrillazione atriale	758
dell'angiotensina	746	DISFUNZIONE SISTOLICA VENTRICOLARE	150
Diuretici	747	SINISTRA SINTOMATICA ASSOCIATA AD	
Diuretici risparmiatori di potassio	749	ANGINA PECTORIS O IPERTENSIONE	758
Betabloccanti	749	ASSISTENZA E FOLLOW-UP	758
Antialdastaraniai	740	DIDLIOCDAELA	750

### **Prefazione**

Le linee guida ed i documenti di consenso degli esperti hanno l'obiettivo di presentare tutte le evidenze disponibili su una specifica materia al fine di facilitare i medici nella valutazione dei benefici e dei rischi connessi ad una particolare procedura diagnostica o terapeutica. Questi documenti dovrebbero essere di ausilio nell'iter decisionale della pratica clinica quotidiana.

Negli ultimi anni la Società Europea di Cardiologia (ESC), diverse organizzazioni scientifiche ed altre società affiliate hanno emanato numerose linee guida e documenti di consenso. Questa profusione rischia di ridurre l'autorevolezza e la validità delle linee guida, che possono essere garantite solo se stabilite attraverso un iter decisionale incontestabile. Questa è una delle ragioni per cui l'ESC e le altre società scientifiche hanno definito raccomandazioni per la formulazione e l'emissione di linee guida e di documenti di consenso.

Nonostante gli standard per l'emissione di linee guida e di documenti di consenso siano ben definiti, ad un recente riesame delle linee guida e dei documenti di consenso pubblicati su riviste specialistiche tra il 1985 e il 1998 è emerso che, nella maggior parte dei casi, gli standard metodologici non sono stati rispettati. È pertanto di fondamentale importanza che le linee guida e le raccomandazioni vengano presentate in un formato facilmente interpretabile. Di conseguenza anche la loro successiva applicazione deve essere attuata in modo adeguato. Si è anche tentato di stabilire se le linee guida determinino un miglioramento della qualità della pratica clinica e dell'utilizzo delle risorse destinate alla sanità.

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 e dai gruppi di esperti. Gli esperti selezionati per queste Commissioni devono fornire dichiarazioni pubbliche 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. La Commissione è altresì responsabile dell'approvazione di queste linee guida e di questi documenti.

La Task Force ha classificato l'utilità e l'efficacia delle procedure e/o dei trattamenti raccomandati e il livello di evidenza come indicato nelle seguenti tabelle:

### Classi delle raccomandazioni.

Classe I	Evidenza e/o consenso generale che un ap- proccio diagnostico/trattamento sia vantag- gioso, utile ed efficace
Classe II	Evidenza contrastante e/o divergenza di opinione circa l'utilità/efficacia del trattamento
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 il tratta- mento non sia utile/efficace e che in taluni casi possa essere dannoso

<sup>\*</sup> la Società Europea di Cardiologia sconsiglia l'utilizzo della classe III.

### Livelli di evidenza.

Livello di evidenza A	Dati derivati da numerosi trial clini- ci randomizzati o metanalisi
Livello di evidenza B	Dati derivati da un singolo trial cli- nico randomizzato o da grandi studi
	non randomizzati
Livello di evidenza C	Consenso degli esperti e/o studi di piccole dimensioni, studi retrospetti- vi e registri

### DIAGNOSI DI SCOMPENSO CARDIACO CRONICO

### **Introduzione**

### Metodologia

Queste linee guida si basano su quelle per la diagnosi e il trattamento dello scompenso cardiaco pubblicate rispettivamente nel 1995 e 1997 e rielaborate nel 2001<sup>1-3</sup>, unificando le due sezioni in un unico documento. Laddove nuove informazioni si sono rese disponibili, si è proceduto ad un aggiornamento mentre altre parti sono rimaste invariate o sono state solo leggermente modificate.

Scopo di questo documento è fornire linee guida pratiche aggiornate sulla diagnosi, valutazione e trattamento dello scompenso cardiaco da adottare nella pratica clinica e nella conduzione di ricerche epidemiologiche e trial clinici. Nella realizzazione di questa revisione particolare attenzione è stata posta alla funzione diastolica e allo scompenso cardiaco con frazione di eiezione ventricolare sinistra (FEVS) conservata al fine di inglobare quanto definito nel precedente report della Task Force<sup>4</sup>.

La funzione delle linee guida è quella di coadiuvare l'attività dei medici e degli altri professionisti del settore sanitario nella gestione dei pazienti con scompenso cardiaco 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. In considerazione del fatto che le linee guida ESC coinvolgono 49 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 determinarne l'ordine di priorità nell'applicazione. È altresì noto che non tutte le procedure sono disponibili in tutti i paesi. Pertanto le raccomandazioni contenute in queste linee guida dovranno essere sempre 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. Il riassunto, tratto dal testo in extenso che contiene maggiori informazioni descrittive e bibliografiche, è disponibile sul sito dell'ESC (www.escardio.org). Qualora permangano dubbi o quando siano necessarie nozioni aggiuntive, si rimanda alla consultazione del testo completo. Per le valutazioni è stato adottato un approccio basato sull'evidenza con classificazione dell'evidenza nel caso delle raccomandazioni. Tuttavia, relativamente alla diagnosi, essendo l'evidenza incompleta, questa si basa generalmente sul consenso degli esperti e, come già per l'edizione del 2001, per questa sezione si è deciso di non utilizzare la classificazione dell'evidenza.

Le conclusioni e le raccomandazioni di maggior rilievo sono evidenziate dai pallini neri.

### **Epidemiologia**

• Se da un lato i dati epidemiologici disponibili sullo scompenso cardiaco in Europa sono ad oggi piuttosto esaustivi, dall'altro quelli relativi all'insorgenza e all'eziologia permangono eterogenei e meno note sono le differenze tra i vari paesi.

Gli stati membri dell'ESC costituiscono una popolazione di oltre 900 milioni di abitanti, cosa che lascia presupporre che tra questi vi siano almeno 10 milioni di pazienti affetti da scompenso cardiaco, a cui si aggiunge una simile prevalenza di pazienti asintomatici con disfunzione sistolica<sup>5-7</sup>. Qualora i fattori sottostanti non siano corretti, la prognosi per lo scompenso cardiaco è generalmente severa con una mortalità a 4 anni del 50% nei pazienti con scompenso cardiaco accertato e > 50% ad 1 anno in quelli con scompenso cardiaco grave<sup>8,9</sup>. Molti pazienti con scompenso cardiaco sono sintomatici ed hanno una FEVS conservata<sup>10</sup>.

Numerosi studi hanno dimostrato come l'accuratezza diagnostica della sola valutazione clinica sia spesso inadeguata<sup>11,12</sup>, in particolar modo nei pazienti di sesso femminile, negli anziani e nei soggetti obesi. Ai fini di un'appropriata indagine epidemiologica e prognostica e di un'ottimizzazione del trattamento dello scompenso cardiaco, è necessario minimizzare se non evitare qualsiasi dubbio diagnostico.

### DEFINIZIONE DI SCOMPENSO CARDIACO

# Scompenso cardiaco acuto vs scompenso cardiaco cronico

Il termine scompenso cardiaco acuto sta ad indicare esclusivamente un evento acuto *de novo* oppure un aggravamento dello scompenso cardiaco cronico (SCC), caratterizzato da segni di congestione polmonare, incluso l'edema polmonare. Altre forme sono rappresentate dallo scompenso cardiaco acuto ipertensivo, edema polmonare, shock cardiogeno, scompenso da alta portata e scompenso ventricolare destro (vedere le linee guida sullo scompenso cardiaco acuto<sup>13</sup>).

Lo SCC è spesso contraddistinto da riacutizzazioni e costituisce la forma più diffusa di questa sindrome (per una sua definizione vedere sotto).

Questo documento si focalizzerà sullo SCC tralasciando gli aspetti pertinenti allo scompenso cardiaco acuto e, pertanto, laddove non specificato diversamente, il termine scompenso cardiaco è da riferirsi alla forma cronica.

# Scompenso cardiaco sistolico vs scompenso cardiaco diastolico

Nella maggior parte dei casi lo scompenso cardiaco è associato a disfunzione ventricolare sistolica, anche se spesso si accompagna anche a deterioramento della funzione diastolica a riposo. Generalmente, le due forme non devono essere considerate come due entità fisiopatologiche distinte giacché lo scompenso cardiaco diastolico è spesso diagnosticato sulla base di segni e sintomi di scompenso con FEVS a riposo conservata (normale FEVS). La predominanza della forma diastolica è

piuttosto rara nei pazienti giovani laddove è più frequentemente osservabile negli anziani. Una FEVS conservata è di più facile riscontro nelle donne nelle quali l'ipertensione sistolica e l'ipertrofia miocardica con fibrosi contribuiscono alla disfunzione cardiaca<sup>10,14</sup>.

### Altri termini descrittivi di scompenso cardiaco

Per scompenso cardiaco destro e sinistro si intendono quelle sindromi caratterizzate prevalentemente da congestione venosa sistemica o polmonare, senza necessariamente riferirsi al ventricolo maggiormente compromesso. Altri termini di volta in volta impiegati sono lo scompenso cardiaco da alta e bassa portata, anterogrado e retrogrado, conclamato, trattato e congestizio, che hanno un'utilità clinica meramente descrittiva, privi di alcuna connotazione eziologica e pertanto ininfluenti ai fini dell'opzione terapeutica da adottare.

I termini di scompenso cardiaco lieve, moderato o grave stanno ad indicare la sintomatologia clinica, dove "lieve" definisce quei pazienti senza rilevanti limitazioni dovute a dispnea ed affaticabilità, "grave" definisce quei pazienti altamente sintomatici che richiedono frequente assistenza medica e "moderato" i restanti pazienti.

### Definizione di scompenso cardiaco cronico

• Lo scompenso cardiaco non costituisce mai di per sé diagnosi definitiva.

Esistono diverse definizioni di scompenso cardiaco<sup>15-18</sup> ma ciascuna di esse mette in evidenza solo alcuni aspetti di questa complessa sindrome. La diagnosi di scompenso cardiaco si basa sulla valutazione clinica eseguita attraverso l'anamnesi, l'esame obiettivo e indagini strumentali appropriate.

I pazienti con scompenso cardiaco presentano le seguenti caratteristiche: sintomi di scompenso cardiaco, e cioè dispnea e affaticabilità sia a riposo che sotto sforzo oppure edema periferico, ed evidenza oggettiva di disfunzione cardiaca a riposo (Tab. I). Le differenze tra disfunzione cardiaca, scompenso cardiaco persistente o reso asintomatico dalla terapia o transitorio sono illustrate nella figura 1. Il riscontro clinico di una risposta alla terapia specifica non è sufficiente di per sé a porre la diagnosi, anche se in genere i segni e/o sintomi do-

Tabella I. Definizione di scompenso cardiaco.

- I. Sintomi di scompenso cardiaco (a riposo o sotto sforzo) e
- II. Evidenza oggettiva (preferibilmente all'ecocardiografia) di disfunzione cardiaca (sistolica e/o diastolica) (a riposo) e (nei casi di diagnosi dubbia) e
- III. Risposta alla terapia specifica

I criteri I e II devono essere soddisfatti in ogni caso.

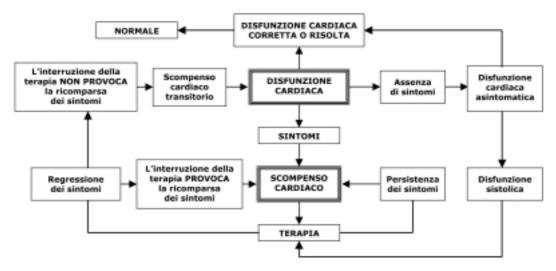


Figura 1. Rapporto tra disfunzione cardiaca, scompenso cardiaco e scompenso cardiaco reso asintomatico.

vrebbero migliorare quando siano somministrate terapie che prevedano un miglioramento piuttosto rapido della sintomatologia (ad esempio, diuretici o nitrati).

La disfunzione sistolica ventricolare sinistra asintomatica è considerata il precursore dello SCC ed è associata ad un'elevata mortalità<sup>19</sup>. Data la rilevanza diagnostica e la disponibilità dei mezzi terapeutici, tale condizione è inclusa in queste linee guida.

### ASPETTI FISIOPATOLOGICI DELLA SINTOMATOLOGIA DI SCOMPENSO CARDIACO RILEVANTI AI FINI DIAGNOSTICI

L'origine dei sintomi di scompenso cardiaco non è del tutto chiarita. Un'aumentata pressione capillare polmonare è certamente responsabile della comparsa di edema polmonare, sebbene alcuni studi effettuati sotto sforzo in pazienti con SCC non abbiano dimostrato una significativa correlazione tra pressione capillare e durata dell'esercizio fisico<sup>20,21</sup>. Ciò sembrerebbe indicare che un'elevata pressione capillare polmonare non sia l'unico fattore responsabile dell'insorgenza di dispnea da sforzo (ad esempio edema polmonare e albumina plasmatica) oppure che gli attuali metodi di misurazione della pressione capillare polmonare non siano adeguati. Il grado di insufficienza mitralica può condizionare la dispnea.

### METODOLOGIA DIAGNOSTICA DI SCOMPENSO CARDIACO NELLA PRATICA CLINICA

# Sintomi e segni nella diagnosi di scompenso cardiaco

• L'importanza dei sintomi e segni risiede nel fatto di condurre al sospetto clinico di scompenso cardiaco da confermare mediante test di valutazione della funzionalità cardiaca (Fig. 2). I sintomi e segni tipici dello scompenso cardiaco sono la dispnea, l'edema periferico e l'affaticabilità anche se di difficile interpretazione, specialmente negli anziani, nei soggetti obesi e nelle donne. Andrebbero pertanto valutati attentamente e in momenti diversi (ad esempio sotto sforzo e durante la notte).

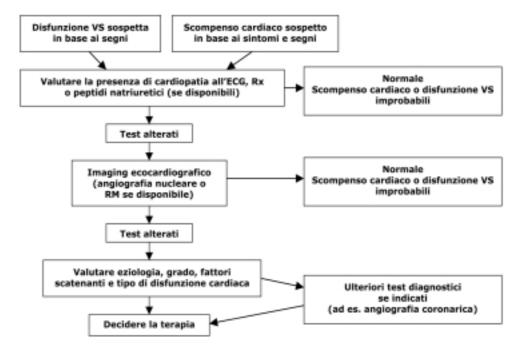
Anche l'affaticabilità rappresenta un sintomo fondamentale dello scompenso cardiaco, la cui origine è non solo complessa, variando da una bassa portata cardiaca ad una inadeguata perfusione tessutale e al decondizionamento muscolo-scheletrico, ma anche complicata dalla difficoltà di quantificare tale sintomo.

I segni tipici di congestione venosa sistemica sono l'edema periferico, un'aumentata pressione venosa e l'epatomegalia<sup>22,23</sup>. I segni di scompenso cardiaco devono essere valutati mediante accurato esame clinico che comprenda l'osservazione, palpazione e auscultazione del paziente.

### Sintomi e gravità dello scompenso cardiaco

• Esiste una scarsa correlazione tra sintomi e gravità della disfunzione cardiaca<sup>10,24</sup>. Tuttavia, i sintomi possono influenzare la prognosi soprattutto quando persistano dopo la terapia<sup>25</sup>.

Una volta posta diagnosi di scompenso cardiaco, i sintomi consentono di classificarne la gravità e di monitorare gli effetti del trattamento, anche se, come descritto più avanti, non è utile per stabilire la titolazione ottimale degli antagonisti neurormonali. La classificazione della New York Heart Association (NYHA) è quella più largamente adottata (Tab. II); in altri casi i sintomi vengono classificati in lievi, moderati o gravi. Per essere definiti affetti da scompenso cardiaco, i pazienti in classe NYHA I devono presentare evidenza oggettiva di disfunzione cardiaca, storia pregressa di



**Figura 2.** Algoritmo diagnostico per scompenso cardiaco o disfunzione ventricolare sinistra. ECG = elettrocardiogramma; RM = risonanza magnetica: VS = ventricolare sinistra.

**Tabella II.** Classificazione dello scompenso cardiaco secondo la New York Heart Association.

Classe I	Nessuna limitazione dell'attività fisica: l'esercizio fisico abituale non provoca affaticabilità, dispnea né palpitazioni
Classe II	Lieve limitazione dell'attività fisica: benessere a riposo ma l'attività fisica abituale provoca affati- cabilità, palpitazioni o dispnea
Classe III	Grave limitazione dell'attività fisica: benessere a riposo ma l'attività fisica minima provoca sintomi
Classe IV	Incapacità a svolgere qualsiasi attività fisica senza disturbi: i sintomi di scompenso cardiaco sono presenti anche a riposo e peggiorano con qualsia- si attività fisica

sintomatologia tipica ed essere in trattamento per tale patologia.

Per definire la sintomatologia nell'infarto miocardico acuto è stata impiegata la classificazione di Killip<sup>26,27</sup>. È importante distinguere la presenza di sintomi dalla funzionalità cardiaca, in quanto questi possono essere anche simili in pazienti con differenti valori di frazione di eiezione<sup>28</sup>. Sintomi lievi non debbono essere considerati l'equivalente di disfunzione cardiaca lieve.

### Elettrocardiogramma

• Un elettrocardiogramma (ECG) normale comporta che la diagnosi di SCC debba essere accuratamente verificata. Alterazioni elettrocardiografiche sono di frequente riscontro in pazienti con sospetto di scompenso cardiaco a prescindere che la diagnosi sia corretta o meno. Pertanto, un ECG alterato ha scarso valore predittivo. Di converso, qualora l'ECG sia assolutamente nella norma, la condizione di scompenso cardiaco è improbabile, specie quello da disfunzione sistolica ventricolare sinistra. La presenza di onde Q patologiche può indicare un pregresso infarto miocardico quale causa di disfunzione cardiaca. Una durata del QRS > 120 ms è suggestivo di dissincronia cardiaca e rappresenta un obiettivo terapeutico.

### **Rx-torace**

• L'Rx-torace deve essere parte integrante dell'iter diagnostico iniziale, utile per l'identificazione di eventuale cardiomegalia e congestione polmonare. Tuttavia, ha valore predittivo solo in concomitanza della presenza di sintomatologia tipica ed ECG alterato.

### Dati ematologici ed ematochimici

La valutazione diagnostica routinaria dei pazienti con SCC comprende: esame ematochimico completo (emoglobina, conta leucocitaria e piastrinica), elettroliti, creatininemia, glicemia ed enzimi epatici sierici e analisi delle urine. Sulla base dei rilievi clinici, possono essere eseguite ulteriori indagini di valutazione della funzione tiroidea. Nel caso di riacutizzazioni, la pre-

senza di infarto miocardico acuto è esclusa mediante analisi degli enzimi miocardici specifici.

### Peptidi natriuretici

- La valutazione dei livelli plasmatici di alcuni peptidi natriuretici e dei loro precursori, in particolare del peptide natriuretico di tipo B (BNP) e dell'NT-proBNP, può essere utile nella diagnosi di scompenso cardiaco.
- Il riscontro di livelli normali-bassi in pazienti non trattati è indicativo di scarsa probabilità di scompenso cardiaco quale causa della sintomatologia.
- Il BNP e l'NT-proBNP hanno un marcato potenziale prognostico ma il loro preciso ruolo nel monitoraggio terapeutico non è stato del tutto chiarito.

Se da un lato resta ancora da definire il potenziale diagnostico dei peptidi natriuretici in presenza di funzione sistolica normale, dall'altro è stato messo in evidenza come un aumento dei loro livelli possa essere indicativo di disfunzione diastolica<sup>29,30</sup>. Altre alterazioni cardiache che possono generalmente provocare un aumento dei livelli dei peptidi natriuretici sono l'ipertrofia ventricolare sinistra, la valvulopatia, l'ischemia cronica o acuta o l'ipertensione<sup>31</sup> e l'embolia polmonare<sup>32</sup>.

Quando il BNP e l'NT-proBNP siano impiegati a scopo diagnostico, occorre sottolineare che il riscontro di valori "normali" non esclude in maniera assoluta la presenza di cardiopatia, ma livelli normali o bassi in pazienti non trattati fanno ritenere improbabile che lo scompenso cardiaco sia all'origine della sintomatologia.

Nella pratica clinica, il ruolo del BNP e dell'NT-proBNP consiste attualmente nell'escludere una malattia cardiaca significativa, soprattutto in fase di assistenza primaria e parzialmente in fase di assistenza secondaria (pronto soccorso e centri di riferimento). Il rapporto costo-efficacia di questo test indica che risultati nella norma dovrebbero evitare il ricorso ad ulteriori indagini di tipo cardiologico, in prima istanza l'ecocardiografia ma anche esami più costosi<sup>33</sup>.

### **Ecocardiografia**

- L'ecocardiografia rappresenta la metodica d'elezione per documentare la presenza di disfunzione cardiaca a riposo.
- Il parametro più importante di funzionalità ventricolare è la FEVS che permette di distinguere i pazienti con disfunzione sistolica da quelli con funzione sistolica conservata.

L'ecocardiografia dovrebbe essere eseguita di routine per porre diagnosi di scompenso cardiaco. L'esame ecocardiografico Doppler transtoracico è semplice, sicuro e di facile accesso.

# Valutazione della funzione diastolica ventricolare sinistra

La valutazione della funzione diastolica ventricolare sinistra può essere clinicamente rilevante: 1) per identificare anormalità della funzione diastolica in pazienti con SCC e normale FEVS, 2) per stabilire la prognosi in pazienti con scompenso cardiaco, 3) per fornire una valutazione non invasiva della pressione diastolica ventricolare sinistra, e 4) per porre diagnosi di pericardite costrittiva e cardiomiopatia restrittiva.

### Criteri diagnostici di disfunzione diastolica

La diagnosi di scompenso cardiaco diastolico primario comporta che siano contemporaneamente soddisfatte le seguenti tre condizioni: 1) sintomi e segni tipici di SCC, 2) funzione sistolica ventricolare sinistra normale o moderatamente alterata (FEVS ≥ 40-50%), e 3) evidenza di alterato rilasciamento ventricolare sinistro, distensibilità o rigidità diastolica<sup>34</sup>. Inoltre, è fondamentale escludere la coesistenza di patologia polmonare<sup>35</sup>.

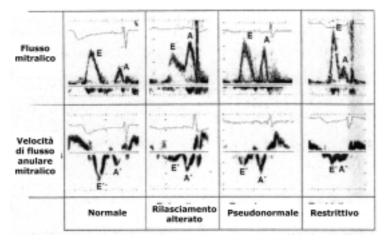
La fase iniziale della disfunzione diastolica è caratterizzata da un pattern di "alterato rilasciamento miocardico" caratterizzato da riduzione della velocità di flusso transmitralico di picco E, aumento della velocità di flusso atriale A e, conseguentemente, riduzione del rapporto E/A.

Nei pazienti con cardiopatia avanzata, si può riscontrare un pattern di "riempimento restrittivo" caratterizzato da elevata velocità di flusso di picco E, tempo di rilasciamento E breve e marcato aumento del rapporto E/A. L'elevata velocità di flusso di picco E deriva da un'elevata pressione atriale sinistra che provoca un aumento del gradiente transmitralico protodiastolico<sup>36</sup>.

In pazienti con pattern intermedio tra rilasciamento alterato e riempimento restrittivo, il rapporto E/A e il tempo di rilasciamento sono normali ("pattern di riempimento pseudonormale"). Questo pattern può essere differenziato dal riempimento normale mediante riscontro al Doppler tessutale di ridotta velocità di flusso di picco E<sup>37</sup>.

I tre pattern di riempimento "rilasciamento alterato", "riempimento pseudonormale" e "riempimento restrittivo" rappresentano rispettivamente la disfunzione diastolica lieve, moderata e grave (Fig. 3)<sup>37</sup>. Pertanto, mediante valutazione combinata delle velocità di flusso transmitralico e anulare mitralico è possibile classificare la disfunzione diastolica durante esame ecocardiografico di routine. Mancano ancora studi prospettici di outcome che prendano in esame se la valutazione della funzione diastolica mediante questi criteri possa migliorare la gestione dei pazienti con scompenso cardiaco.

L'ecocardiografia transesofagea non è raccomandata routinariamente e può essere eseguita solo in pazienti con finestra ecocardiografica inadeguata o con patologia valvolare complessa o in pazienti con sospetto di



**Figura 3.** It re pattern di riempimento ("rilasciamento alterato", "riempimento pseudonormale" e "riempimento restrittivo") rappresentano rispettivamente la disfunzione diastolica lieve, moderata e grave. Da Sohn et al.<sup>37</sup>.

disfunzione di protesi meccanica mitralica o quando sia necessario escludere la presenza di trombi nell'auricola atriale.

La ripetizione di esami ecocardiografici durante il follow-up di pazienti con scompenso cardiaco è raccomandata solo quando si osservino rilevanti alterazioni del quadro clinico suggestive di un significativo miglioramento o peggioramento della funzionalità cardiaca.

### Test non invasivi integrativi

In pazienti con ecocardiografia a riposo non esaustiva e in pazienti con coronaropatia (ad esempio SCC refrattario o grave e malattia coronarica), possono essere eseguite ulteriori indagini non invasive come l'ecocardiografia da sforzo, l'imaging radionuclidico e la risonanza magnetica cardiaca.

### Risonanza magnetica cardiaca

La risonanza magnetica cardiaca è una metodica versatile e altamente accurata e riproducibile per la valutazione dei volumi ventricolari sinistro e destro, della funzionalità globale, della cinesi parietale regionale, dello spessore, ispessimento e massa miocardici così come delle valvole cardiache<sup>38,39</sup>. Inoltre, è particolarmente adatta nell'identificazione di difetti congeniti, masse e tumori e malattia del pericardio.

### Funzionalità polmonare

• La valutazione della funzionalità polmonare ha scarsa rilevanza nella diagnosi di SCC; tuttavia, può essere utile per escludere cause respiratorie della dispnea. La spirometria può essere di ausilio nella stima della severità della broncopneumopatia, comorbidità di frequente riscontro in pazienti con scompenso cardiaco.

### Test da sforzo

• Nella pratica clinica, il test da sforzo ha scarsa rilevanza nella diagnosi di scompenso cardiaco; tuttavia, un test da sforzo massimale normale in pazienti non trattati per tale patologia esclude la diagnosi di scompenso cardiaco. L'esecuzione di un test da sforzo in pazienti con SCC è per lo più finalizzata alla valutazione funzionale e terapeutica e alla stratificazione prognostica.

### Indagini invasive

• L'esecuzione di esami invasivi non è generalmente necessaria per stabilire la presenza di SCC ma può essere utile per chiarirne l'origine o per trarne informazioni prognostiche.

### Cateterismo cardiaco

L'angiografia coronarica può essere eseguita in pazienti affetti da SCC con aggravamento acuto e in quelli con scompenso cardiaco grave (shock o edema polmonare acuto) non responsivi al trattamento. Deve essere altresì presa in considerazione in pazienti con angina pectoris o evidenza di ischemia miocardica se non responsivi ad appropriata terapia antischemica. I risultati di trial clinici hanno dimostrato che la rivascolarizzazione non influenza la prognosi dello scompenso cardiaco e pertanto, in assenza di angina pectoris refrattaria alla terapia medica, la coronarografia non è indicata. L'angiografia coronarica è inoltre consigliata in pazienti con scompenso cardiaco refrattario ad eziologia sconosciuta e in quelli con evidenza di severa insufficienza mitralica o valvulopatia aortica.

Il monitoraggio delle variabili emodinamiche mediante cateterismo polmonare è indicato in pazienti ospedalizzati per shock cardiogeno o per indirizzare la terapia nei pazienti con SCC che non rispondono prontamente a terapia iniziale adeguata. Il cateterismo destro non deve essere eseguito di routine per guidare la terapia cronica.

### Test di valutazione neuroendocrina ad esclusione dei peptidi natriuretici

• I test di attivazione neuroendocrina non sono raccomandati a scopo diagnostico e prognostico.

### Elettrocardiogramma dinamico secondo Holter: monitoraggio ambulatoriale e a lungo termine

• Il monitoraggio Holter tradizionale non ha alcun valore diagnostico per SCC, sebbene sia in grado di rilevare e quantificare il tipo, frequenza e durata di aritmie atriali e ventricolari che potrebbero essere responsabili di un peggioramento sintomatologico dello scompenso cardiaco. Il monitoraggio a lungo termine deve essere limitato ai pazienti con SCC e sintomi suggestivi di aritmia.

# Requisiti per porre diagnosi di scompenso cardiaco nella pratica clinica

• Per porre diagnosi di scompenso cardiaco devono essere riscontrate sintomatologia tipica e disfunzione cardiaca (Tab. I). La valutazione della funzionalità cardiaca mediante i soli criteri clinici è insufficiente in quanto la disfunzione cardiaca deve essere esaminata oggettivamente.

L'esame ecocardiografico è il più efficace strumento di largo uso clinico. Altre condizioni possono riprodurre o esacerbare i sintomi ed i segni di scompenso cardiaco e devono pertanto essere escluse (Tab. III). Gli accertamenti diagnostici (Fig. 2) devono essere sempre eseguiti in tutti i pazienti sintomatici al fine di stabilirne la diagnosi. Ulteriori test (Tab. IV) devono essere eseguiti o rivalutati qualora permangano dubbi diagnostici oppure il quadro clinico suggerisca una causa reversibile di scompenso cardiaco.

La figura 2 riporta uno schema dell'iter valutativo di pazienti con sintomi suggestivi di scompenso cardiaco o segni di sospetta disfunzione sistolica ventricolare sinistra. La tabella V fornisce uno schema decisionale che mette in relazione gli elementi diagnostici delle linee guida con quelli terapeutici.

### **Prognosi**

• La difficoltà di definire la prognosi nello scompenso cardiaco deriva da molteplici fattori: eziologia diversa, frequenti comorbidità, limitata capacità di valutazione del sistema paracrino, progressione e outcome individuali differenti (morte improvvisa vs progressiva) ed efficacia dei trattamenti. Inoltre, alcune limitazioni metodologiche condizionano molti studi prognostici. Le variabili che si sono dimostrate i maggiori predittori indipendenti di outcome sono riportate nella tabella VI.

### TRATTAMENTO DELLO SCOMPENSO CARDIACO

### Obiettivi terapeutici nello scompenso cardiaco

- 1. Prevenzione un obiettivo primario
  - a) Prevenzione e/o controllo delle patologie che possono provocare l'insorgenza di disfunzione cardiaca e scompenso cardiaco.

Tabella III. Accertamenti da eseguire routinariamente per stabilire la presenza di scompenso cardiaco e ricercarne la causa.

Accertamenti	Diagnosi di scompenso cardiaco			Diagnosi alternativa o aggiuntiva
	Necessario	A favore	A sfavore	o aggiuntiva
Sintomi tipici	+++		+++ (se assenti)	
Segni tipici		+++	+ (se assenti)	
Disfunzione cardiaca alla	+++		+++ (se assente)	
diagnostica per immagini				
(solitamente ecocardiografia)				
Miglioramento sintomatologico		+++	+++ (se assente)	
in risposta alla terapia				
ECG			+++ (se normale)	
Rx-torace		In presenza di congestione polmonare o cardiomegalia	+ (se normale)	Patologia polmonare
Emocromo completo				Anemia/policitemia secondaria
Analisi ematochimiche				Nefropatia o epatopatia/diabete
e delle urine				
Livelli plasmatici dei peptidi natriuretici in pazienti non trattati (se disponibili)		+ (se elevati)	+++ (se normali)	Possono essere normali in pazienti trattati

ECG = elettrocardiogramma. + = poco rilevante; +++ = estremamente rilevante.

Tabella IV. Ulteriori esami da prendere in considerazione per confermare la diagnosi o per suggerirne un'alternativa.

Esame	Diagnosi di scompenso cardiaco		Indica diagnosi alternativa
	A favore	A sfavore	o aggiuntiva
Test da sforzo	+ (se alterato)	+++ (se normale)	
Prove di funzionalità polmonare	,	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	Patologia polmonare
Prove di funzionalità tiroidea			Patologia tiroidea
Indagine invasiva e angiografia			Coronaropatia, ischemia
Portata cardiaca	+++ (se ridotta a riposo)	+++ (se normale, soprattutto sotto sforzo)	•
Pressione atriale sinistra (pressione di incuneamento capillare polmonare)	+++ (se elevata a riposo)	+++ (se normale, in assenza di terapia)	

<sup>+ =</sup> poco rilevante; +++ = estremamente rilevante.

### Tabella V. Schema decisionale.

Stabilire che il paziente sia affetto da scompenso cardiaco (secondo la definizione riportata nella sezione "Diagnosi", pag. 743)

Verificare il quadro di presentazione: edema polmonare, dispnea da sforzo, affaticabilità, edema periferico

Valutare la gravità dei sintomi

Determinare l'eziologia dello scompenso cardiaco

Identificare i fattori scatenanti o aggravanti lo scompenso cardiaco

Identificare concomitanti patologie rilevanti per lo scompenso cardiaco e il suo trattamento

Predire la prognosi in base a quanto riportato in tabella VI (pag. 745)

Valutare i fattori complicanti (ad esempio disfunzione renale, artrite)

Consigliare il paziente ed i suoi familiari

Scegliere il trattamento appropriato

Monitorare l'evoluzione e agire di conseguenza

- Prevenzione della progressione verso lo scompenso cardiaco dopo che si è instaurata la disfunzione cardiaca.
- 2. Mantenimento o miglioramento della qualità di vita
- 3. Prolungamento della sopravvivenza.

### PREVENZIONE DELLO SCOMPENSO CARDIACO

- L'insorgenza di disfunzione ventricolare e scompenso cardiaco può essere ritardata o prevenuta trattando i fattori precipitanti, in particolar modo nel caso di pazienti con ipertensione e/o coronaropatia (Classe di raccomandazione I, livello di evidenza A)<sup>40</sup>.
- La prevenzione dello scompenso cardiaco deve rappresentare sempre l'obiettivo primario.

In presenza di disfunzione miocardica, se possibile si deve procedere in prima istanza a rimuovere il fattore scatenante la disfunzione ventricolare (ad esempio ischemia, sostanze tossiche, alcool, farmaci e malattia tiroidea) a condizione che i benefici dell'intervento siano superiori ai rischi. Qualora la causa sottostante non possa essere corretta, la terapia deve mirare a ritardare o prevenire l'ulteriore progressione della disfunzione ventricolare sinistra che si associa ad aumentato rischio di morte improvvisa e di insorgenza di scompenso cardiaco.

Le modalità di intervento nella progressione dalla disfunzione ventricolare sinistra asintomatica allo scompenso cardiaco sono descritte nella sezione "Disfunzione sistolica ventricolare sinistra asintomatica" (pag. 755).

### TRATTAMENTO DELLO SCOMPENSO CARDIACO CRONICO

L'approccio terapeutico ai pazienti con SCC da disfunzione sistolica include: consigli di carattere generale ed altre misure non farmacologiche, terapia farmacologica, uso di dispositivi meccanici e procedure chirurgiche. Le attuali strategie di intervento sono indicate nelle tabelle V e VII.

### TRATTAMENTO NON FARMACOLOGICO

### Consigli generali e altre misure non farmacologiche

(Classe di raccomandazione I, livello di evidenza C per terapie non farmacologiche quando non specificato diversamente).

### Educazione sanitaria del paziente e dei suoi familiari

I pazienti con SCC ed i loro familiari devono ricevere un consiglio di carattere generale.

### Monitoraggio del peso corporeo

I pazienti devono essere invitati a pesarsi regolarmente al fine di monitorare eventuali aumenti di peso (preferibilmente come parte integrante della routine quotidiana, ad esempio dopo la toletta del mattino) e,

	cronico.
:	cardiaco
	compenso
;	G G
	ttıvı
;	predi
	tori
¢	tai
	mediante
	hio
	LISC
	ge
	azione
	atitic
ζ	2
1	<u>_</u>
	Tabella VI.

Demografici e anamnestici	Clinici	Elettrofisiologici	Funzionali/da sforzo	Ematici	Emodinamici centrali
Età avanzata*123-125	Elevata FC <sup>148</sup>	Ampio QRS <sup>95,127</sup>	$VO_2 \max * (< 10.14$	Elevati livelli di BNP*³1.130	Ridotta FEVS*124,131-133
Eziologia coronarica <sup>123,134</sup>	PA persistentemente ridotta*123	Ridotta variabilità	Elevato VE/VCO <sub>2</sub> 137	Elevati livelli di noradrenalina <sup>138,139</sup>	Aumentate dimensioni ventricolari <sup>140,141</sup>
Diabete <sup>142</sup>	Classe NYHA III-IV*123.124.143	della FC <sup>135,136</sup> Ritmo ventricolare complesso <sup>110,138</sup>	Limitata capacità al test del cammino dei 6 min <sup>144.145</sup>	Ridotti livelli di sodio* <sup>123,146</sup>	Ridotto indice cardiaco <sup>123</sup>
Morte improvvisa rianimata* <sup>110</sup> Razza <sup>126</sup>	Ridotto indice di massa corporea <sup>147</sup> Alterazioni ventilatorie e disturbi del ritmo <sup>150,151</sup>	T-wave alternans		Elevati livelli di creatinina* <sup>123,146,149</sup> Elevati livelli di bilirubina* <sup>146</sup> Anemia <sup>154</sup> Elevati livelli di troponina <sup>157</sup> Elevati livelli di acido urico <sup>159</sup>	Elevata pressione di riempimento ventricolare sinistra <sup>123,124</sup> Pattern restritivo di riempimento mitralico <sup>152,153</sup> Alterata funzione ventricolare destra <sup>155,156</sup>
					Kapporto cardiotoracico

BNP = peptide natriuretico di tipo B; FC = frequenza cardiaca; FEVS = frazione di eiezione ventricolare simistra; PA = pressione arteriosa; VE = ventilazione; VCO, = produzione di anidride caroonica; VO<sub>2</sub> = consumo di ossigeno. \* forte.

**Tabella VII.** Strategie terapeutiche: consulenza generale e altre misure, esercizio fisico e allenamento, terapia farmacologica, dispositivi e chirurgia.

Terapia non farmacologica

Counseling e altre misure

Esercizio fisico e allenamento

Terapia farmacologica

ACE-inibitori

Diuretici

Betabloccanti

Antialdosteronici

Antagonisti recettoriali dell'angiotensina II

Glicosidi cardiaci

Vasodilatatori (nitrati/idralazina)

Farmaci inotropi positivi

Anticoagulanti

Antiaritmici

Ossigeno

Dispositivi meccanici e chirurgia

Rivascolarizzazione miocardica (angioplastica e/o chirurgia)

Altri interventi chirurgici (sostituzione valvolare mitralica)

Pacing biventricolare (multisito)

Defibrillatore impiantabile

Trapianto cardiaco, dispositivi di assistenza ventricolare e cuore artificiale

ACE = enzima di conversione dell'angiotensina.

nel caso di un aumento improvviso di peso > 2 kg nell'arco di 3 giorni, devono rivolgersi al medico curante o variare conseguentemente il dosaggio del diuretico (ad esempio aumentare la dose se è stato riscontrato un rapido aumento di peso).

### Misure dietetiche

*Sodio.* Il controllo della quantità di sale nella dieta rappresenta un problema di maggior rilevanza nello scompenso cardiaco avanzato che in quello lieve.

Liquidi. I pazienti con scompenso cardiaco avanzato, associato o meno ad iponatriemia, devono essere istruiti a controllare l'apporto di liquidi, anche se l'esatta entità della restrizione idrica non è definita. Generalmente, nello scompenso cardiaco avanzato è indicato un apporto di liquidi pari a 1.5-2 l/die.

Alcool. È consentito un moderato consumo di alcool (una birra, 1-2 bicchieri di vino al giorno) ad eccezione dei casi di sospetta cardiomiopatia alcolica per i quali è vietato.

### Obesità

Nei pazienti diabetici, il trattamento dello SCC deve comprendere un programma di riduzione del peso.

### Anomala perdita di peso

La malnutrizione clinicamente manifesta o subclinica si riscontra in circa il 50% dei pazienti con SCC grave. La perdita di massa grassa e magra che si ac-

compagna alla perdita di peso viene definita cachessia cardiaca e rappresenta un importante fattore predittivo di ridotta sopravvivenza<sup>41</sup>.

### **Fumo**

I pazienti con scompenso cardiaco devono essere sempre e fortemente scoraggiati a fumare anche attraverso terapie personalizzate di supporto (ad esempio terapie di sostituzione nicotinica).

### Viaggi

Le località ad altitudine elevata o molto calde o umide dovrebbero essere sconsigliate. In generale voli aerei brevi sono preferibili a viaggi lunghi con altri mezzi di trasporto.

### Attività sessuale

Non si possono stabilire linee guida per la consulenza sessuale. Le raccomandazioni sono rivolte a rassicurare il paziente non gravemente compromesso ma spaventato, a rassicurare il suo partner che spesso è anche più spaventato ed eventualmente ad indirizzare la coppia alla consulenza specialistica. Sono scarse le informazioni disponibili sugli effetti della terapia per lo scompenso cardiaco sull'attività sessuale.

### Consulenza sulle vaccinazioni

Non esistono prove documentate sugli effetti delle vaccinazioni nei pazienti con scompenso cardiaco. La vaccinazione anti-influenzale è ampiamente utilizzata.

### Consulenza farmacologica

Quando fattibile, deve essere incoraggiata l'autogestione del dosaggio del diuretico sulla base delle variazioni dei sintomi e del peso (bilancio idrico). Entro certi ben definiti limiti, i pazienti sono in grado di modificare conseguentemente la posologia del diuretico.

### Farmaci da evitare o da impiegare con cautela

I seguenti farmaci sono da impiegare con cautela o da evitare quando prescritti in associazione a terapia per scompenso cardiaco:

- 1. antinfiammatori non steroidei e coxib
- 2. antiaritmici di classe I (pag. 752)
- 3. calcioantagonisti (verapamil, diltiazem e derivati diidropiridinici a breve durata d'azione) (pag. 747)
- 4. antidepressivi triciclici
- 5. corticosteroidi
- 6. litici

### Riposo, esercizio fisico e allenamento

### Riposo

In caso di scompenso cardiaco acuto o di SCC instabile, si raccomanda completo riposo o allettamento.

### Esercizio fisico

L'esercizio fisico migliora la funzione muscoloscheletrica e pertanto la capacità funzionale globale. I pazienti devono essere informati sulle modalità di svolgimento dell'attività fisica quotidiana per non indurre la comparsa di sintomi e, se stabili e in classe NYHA II-III, possono essere avviati a specifici programmi di allenamento fisico attenendosi alle raccomandazioni standardizzate pubblicate dall'ESC<sup>42</sup>.

### TERAPIA FARMACOLOGICA

# Inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina

- Gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) sono raccomandati quale terapia di prima scelta nei pazienti con ridotta funzione sistolica ventricolare sinistra, documentata da valori di frazione di eiezione < 40-45%, indipendentemente dalla presenza o assenza di sintomi (vedi diagnostica per immagini/imaging non invasiva/o, sezione "Diagnosi", pag. 742) (Classe di raccomandazione I, livello di evidenza A).
- La posologia degli ACE-inibitori non deve essere modificata in base al solo miglioramento sintomatologico (Classe di raccomandazione I, livello di evidenza C), ma deve essere gradualmente aumentata fino a raggiungere le dosi dimostratesi efficaci nei grandi studi clinici controllati sullo scompenso cardiaco (Classe di raccomandazione I, livello di evidenza A).

# ACE-inibitori e disfunzione ventricolare sinistra asintomatica

• I pazienti asintomatici con disfunzione sistolica ventricolare sinistra documentata devono essere trattati con ACE-inibitore allo scopo di prevenire o ritardare lo sviluppo di scompenso cardiaco. Inoltre, gli ACE-inibitori si sono dimostrati efficaci nel ridurre il rischio di infarto miocardico e di morte improvvisa in questa categoria di pazienti (Classe di raccomandazione I, livello di evidenza A)<sup>43-46</sup>.

### ACE-inibitori e scompenso cardiaco sintomatico

- Tutti i pazienti con scompenso cardiaco sintomatico da disfunzione sistolica ventricolare sinistra devono assumere un ACE-inibitore (Classe di raccomandazione I, livello di evidenza A)<sup>47</sup>.
- Il trattamento con ACE-inibitori migliora la sopravvivenza, la sintomatologia e la capacità funzionale, e riduce la necessità di ospedalizzazione nei pazienti con scompenso cardiaco moderato o grave, e disfunzione sistolica ventricolare sinistra.
- In assenza di ritenzione idrica gli ACE-inibitori devono essere somministrati come terapia iniziale, mentre nei pazienti con ritenzione idrica devono essere associati ai diuretici (Classe di raccomandazione I, livello di evidenza B)<sup>47,48</sup>.
- Gli ACE-inibitori devono essere somministrati nei pazienti con segni o sintomi di scompenso cardiaco, an-

che se transitori, dopo la fase acuta di un infarto miocardico, al fine di migliorare la sopravvivenza e di ridurre il rischio di reinfarto e di riospedalizzazione per scompenso cardiaco (Classe di raccomandazione I, livello di evidenza A)<sup>44,45,49</sup>.

- Il trattamento a lungo termine con ACE-inibitori si è dimostrato efficace nei pazienti asintomatici con disfunzione sistolica ventricolare sinistra documentata (Classe di raccomandazione I, livello di evidenza A)<sup>43-46</sup>.
- Gli effetti collaterali di rilievo associati all'assunzione di ACE-inibitori comprendono: tosse, ipotensione, insufficienza renale, iperkaliemia, sincope e angioedema. Nei pazienti che sviluppino tosse o angioedema, gli antagonisti recettoriali dell'angiotensina (ARB) possono essere utilizzati come valida alternativa (Classe di raccomandazione I, livello di evidenza A). Le variazioni della pressione arteriosa sistolica e diastolica e l'aumento della creatinina sono generalmente di lieve entità nei pazienti normotesi.
- Il trattamento con ACE-inibitori è controindicato in presenza di stenosi bilaterale dell'arteria renale e di storia di angioedema in corso di precedente terapia con questi farmaci (Classe di raccomandazione III, livello di evidenza A).

Le dosi di mantenimento degli ACE-inibitori dimostratesi efficaci nei grandi studi controllati sono riportate nella tabella VIII. Le dosi (iniziali e di mantenimento) raccomandate degli ACE-inibitori che sono stati approvati per il trattamento dello scompenso cardiaco in ambito europeo sono indicate nella tabella IX.

La terapia con ACE-inibitori deve essere sempre iniziata alle dosi più basse, e incrementata fino al raggiungimento della dose target. Le modalità raccomandate per l'inizio della terapia con ACE-inibitori sono riportate nella tabella X.

Viene raccomandato di controllare regolarmente la funzionalità renale: 1) prima e dopo 1-2 settimane da ogni incremento del dosaggio, e a intervalli di 3-6 mesi; 2) quando si aumenta la dose di ACE-inibitore o quando si aggiungono altre terapie che possano in-

**Tabella IX.** Dosi iniziali e di mantenimento di alcuni farmaci approvati in ambito europeo raccomandate per il trattamento dello scompenso cardiaco.

Farmaco	Dose iniziale	Dose di mantenimento
	Provato beneficio sulla i	mortalità/ospedalizzazione
Captopril	$6.25 \text{ mg} \times 3 \text{ volte/die}$	$25-50 \text{ mg} \times 3 \text{ volte/die}$
Enalapril	2.5 mg/die	$10 \text{ mg} \times 2 \text{ volte/die}$
Lisinopril	2.5 mg/die	5-20 mg/die
Ramipril	1.25-2.5 mg/die	$2.5-5 \text{ mg} \times 2 \text{ volte/die}$
Trandolapril	1 mg/die	4 mg/die

Raccomandazioni delle aziende farmaceutiche produttrici o degli enti regolatori.

fluire sulla funzione renale (ad esempio antialdosteronici o ARB), 3) con maggiore frequenza nei pazienti con disfunzione renale pregressa o in atto o con alterazioni degli elettroliti, e 4) in caso di ospedalizzazione.

### Diuretici

### Diuretici dell'ansa, tiazidici e metolazone

- I diuretici sono fondamentali per il trattamento dei sintomi quando vi sia un sovraccarico di volume che si manifesta con congestione polmonare o edema periferico. Il loro utilizzo ottiene un immediato miglioramento della dispnea e un aumento della tolleranza all'esercizio fisico (Classe di raccomandazione I, livello di evidenza A)<sup>50,51</sup>.
- L'effetto di questi farmaci sulla sintomatologia e sulla sopravvivenza non è stato valutato con studi randomizzati e controllati. I diuretici devono essere sempre somministrati in associazione agli ACE-inibitori e ai betabloccanti, se tollerati (Classe di raccomandazione I, livello di evidenza C).

Raccomandazioni più dettagliate ed i maggiori effetti collaterali sono riportati nelle tabelle XI e XII.

**Tabella VIII.** Dosaggi degli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina dimostratisi efficaci nei grandi studi controllati sullo scompenso cardiaco o sulla disfunzione ventricolare sinistra.

Studi di mortalità	Farmaco	Dose target	Dose media giornaliera
Scompenso cardiaco cronico			
CONSENSUS <sup>48</sup> , 1987	Enalapril	$20 \text{ mg} \times 2 \text{ volte/die}$	18.4 mg
V-HeFT II160, 1991	Enalapril	$10 \text{ mg} \times 2 \text{ volte/die}$	15.0 mg
SOLVD <sup>161</sup> , 1991	Enalapril	$10 \text{ mg} \times 2 \text{ volte/die}$	16.6 mg
ATLAS <sup>162</sup> , 1999	Lisinopril	Alta dose	32.5-35 mg/die
	•	Bassa dose	2.5-5 mg/die
Disfunzione VS postinfarto			
con o senza scompenso cardiaco			
SAVE <sup>44</sup> , 1992	Captopril	$50 \text{ mg} \times 3 \text{ volte/die}$	127 mg
AIRE <sup>49</sup> , 1993	Ramipril	$5 \text{ mg} \times 2 \text{ volte/die}$	(Non nota)
TRACE <sup>45</sup> , 1995	Trandolapril	4 mg/die	(Non nota)

VS = ventricolare sinistra.

Tabella X. Raccomandazioni per le modalità di inizio della terapia con ACE-inibitori o betabloccanti.

Verificare la necessità e il dosaggio dei diuretici e dei vasodilatatori

Evitare una diuresi eccessiva prima del trattamento e prendere in considerazione la possibilità di ridurre o sospendere il diuretico prescritto per 24 ore

La terapia dovrebbe essere iniziata preferibilmente di sera, in posizione supina, al fine di minimizzare gli eventuali effetti nocivi sulla pressione arteriosa, anche se non vi sono prove documentate a supporto di tale evenienza nello scompenso cardiaco (livello di evidenza C). Qualora la terapia fosse iniziata al mattino, nei pazienti a rischio con disfunzione renale o ridotta pressione arteriosa è consigliabile monitorare la pressione arteriosa per alcune ore

Iniziare la terapia alle dosi minime (Tab. IX) e incrementarla fino al raggiungimento della dose di mantenimento dimostratasi efficace nei grandi studi clinici (Tab. VIII)

In caso di peggioramento sostanziale della funzionalità renale, interrompere la terapia

Evitare l'uso dei diuretici risparmiatori di potassio all'inizio della terapia

Evitare l'uso dei farmaci antinfiammatori non steroidei e dei coxib

Controllare la pressione arteriosa, la funzione renale e gli elettroliti 1-2 settimane dopo ogni incremento del dosaggio, dopo 3 mesi e successivamente a intervalli regolari di 6 mesi

Nei seguenti casi è necessario ricorrere a consultazione specialistica:

Eziologia dello scompenso cardiaco sconosciuta

Pressione arteriosa sistolica < 100 mmHg

Creatininemia < 150 µmol/l

Sodiemia < 135 mmol/l

Scompenso cardiaco grave

Valvulopatia quale causa primitiva

ACE = enzima di conversione dell'angiotensina.

Tabella XI. Raccomandazioni per l'impiego clinico dei diuretici.

Terapia diuretica iniziale

Diuretici dell'ansa o tiazidici, da somministrare sempre in associazione ad ACE-inibitore

In caso di tasso di filtrazione glomerulare < 30 ml/min, non somministrare tiazidici se non prescritti in sinergia con i diuretici dell'ansa

Risposta insoddisfacente alla terapia

Aumentare la dose del diuretico

Associare diuretici dell'ansa e tiazidici

In presenza di ritenzione idrica persistente, somministrare diuretici dell'ansa 2 volte al giorno

In caso di scompenso cardiaco grave, aggiungere metolazone ed eseguire ripetute misurazioni della creatininemia e degli elettroliti Diuretici risparmiatori di potassio: triamterene, amiloride e spironolattone

Somministrare esclusivamente in presenza di persistente ipokaliemia malgrado terapia con ACE-inibitori e diuretici

Iniziare la somministrazione a basse dosi per 1 settimana; controllare i livelli di creatininemia e potassiemia dopo 5-7 giorni e modificare di conseguenza il dosaggio. Ripetere il controllo dopo 5-7 giorni fino alla stabilizzazione dei livelli di potassiemia

ACE = enzima di conversione dell'angiotensina.

Tabella XII. Diuretici (orali): dosaggio ed effetti collaterali.

	Dose ini (mg	8		Maggiori effetti collaterali	
Diuretici dell'ansa					
Furosemide	20-	40	250	-500	Ipokaliemia, ipomagnesiemia, iponatriemia
Bumetanide	0.5-	1.0	5-	10	Iperuricemia, intolleranza glucidica
Torasemide	5-1	10	100-	-200	Disturbi acido-base
Tiazidici					
Bendroflumetiazide	2.	5	1	0	Ipokaliemia, ipomagnesiemia, iponatriemia
Idroclorotiazide	2:	5	50-	-75	Iperuricemia, intolleranza glucidica
Metolazone	2.	5	1	.0	Disturbi acido-base
Indapamide	2.	5	2.5		
Diuretici risparmiatori di potassio	+ACEI	-ACEI	+ACEI	-ACEI	-
Amiloride	2.5	5	20	40	Iperkaliemia, rash cutaneo
Triamterene	25	50	100	200	Iperkaliemia
Spironolattone	12.5-25	50	50	100-200	Iperkaliemia, ginecomastia

ACEI = inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina.

### Diuretici risparmiatori di potassio

- I diuretici risparmiatori di potassio devono essere prescritti solo quando l'ipokaliemia persiste nonostante il trattamento con ACE-inibitore, o, nello scompenso cardiaco grave, nonostante la terapia combinata con ACE-inibitore e spironolattone a basse dosi (Classe di raccomandazione I, livello di evidenza C). Nei pazienti che non tollerano l'antialdosteronico anche a basse dosi a causa di iperkaliemia e disfunzione renale, possono essere utilizzati l'amiloride o il triamterene (Classe di raccomandazione IIb, livello di evidenza C).
- Supplementazioni di potassio sono generalmente inefficaci in questo contesto (Classe di raccomandazione III, livello di evidenza C).
- L'impiego di qualunque diuretico risparmiatore di potassio deve essere controllato mediante misurazioni ripetute dei livelli di creatinina e di potassio. In pratica, si consiglia di controllare questi valori ogni 5-7 giorni dall'inizio della terapia fino a stabilizzazione, e successivamente ogni 3-6 mesi.

### Betabloccanti

- I betabloccanti devono essere presi in considerazione per il trattamento di tutti i pazienti stabili con scompenso cardiaco lieve, moderato o grave, dovuto a cardiomiopatia sia ischemica sia non ischemica e con FEVS ridotta, che già ricevono la terapia "standard" con diuretici e ACE-inibitori, a meno che non vi siano controindicazioni (Classe di raccomandazione I, livello di evidenza A)<sup>52-58</sup>.
- La terapia betabloccante riduce il numero di ospedalizzazioni (complessive, per patologie cardiovascolari e per scompenso cardiaco), migliora la classe funzionale, e riduce la probabilità di aggravamento dello scompenso cardiaco. Questi effetti benefici sono stati uniformemente dimostrati nei sottogruppi distinti per età, genere, classe funzionale, FEVS, eziologia ischemica o non ischemica (Classe di raccomandazione I, livello di evidenza A).
- Dopo un infarto miocardico, nei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra associata o meno a scompenso cardiaco sintomatico, la terapia a lungo termine con betabloccante è raccomandata, in aggiunta agli ACE-inibitori, allo scopo di ridurre la mortalità (Classe di raccomandazione I, livello di evidenza B)<sup>59</sup>.
- Nei pazienti con scompenso cardiaco, gli effetti clinici possono variare da un betabloccante all'altro<sup>60,61</sup>. Pertanto, si raccomanda di utilizzare solo i seguenti farmaci: bisoprololo, carvedilolo, metoprololo succinato e nebivololo (Classe di raccomandazione I, livello di evidenza A).

### Inizio della terapia

I betabloccanti devono essere somministrati inizialmente a basse dosi, ed incrementati lentamente e progressivamente fino al raggiungimento della dose target dimostratasi efficace nei grandi trial clinici. L'aumento del dosaggio deve essere adattato alla risposta individuale del paziente.

Durante l'aggiustamento posologico, i betabloccanti possono provocare bradicardia eccessiva, depressione miocardica transitoria, e peggioramento dei sintomi da insufficienza cardiaca. La tabella XIII fornisce le raccomandazioni pratiche per l'impiego dei betabloccanti e le loro controindicazioni.

La tabella XIV riporta gli schemi di adeguamento del dosaggio impiegati negli studi più importanti.

### Antialdosteronici

- Gli antialdosteronici sono raccomandati in associazione agli ACE-inibitori, ai betabloccanti e ai diuretici nello scompenso cardiaco avanzato (classe NYHA III-IV) con disfunzione sistolica, al fine di migliorare la sopravvivenza e la morbilità (Classe di raccomandazione I, livello di evidenza B)<sup>62</sup>.
- Gli antialdosteronici sono raccomandati in associazione agli ACE-inibitori e ai betabloccanti dopo infarto miocardico, nei pazienti con disfunzione sistolica e segni di scompenso cardiaco o diabete, allo scopo di ridurre la mortalità e la morbilità (Classe di raccomandazione I, livello di evidenza B)<sup>63</sup>.

I criteri per la somministrazione e il dosaggio degli antialdosteronici sono riportati nella tabella XV.

### Antagonisti recettoriali dell'angiotensina

Nei pazienti con disfunzione sistolica ventricolare sinistra:

- Nei pazienti sintomatici che non tollerano gli ACE-inibitori, gli ARB possono essere impiegati in alternativa, al fine di ridurre la mortalità e la morbilità (Classe di raccomandazione I, livello di evidenza B)<sup>64-67</sup>.
- Gli ARB e gli ACE-inibitori sembrano possedere un'efficacia simile nel trattamento dello SCC in termini di mortalità e morbilità (Classe di raccomandazione IIa, livello di evidenza B). Nell'infarto miocardico acuto associato a segni di scompenso cardiaco o disfunzione ventricolare, gli ARB e gli ACE-inibitori hanno effetti simili o equivalenti sulla mortalità (Classe di raccomandazione I, livello di evidenza B)<sup>68</sup>.
- Nei pazienti che rimangono sintomatici, gli ARB possono essere somministrati in combinazione con gli ACE-inibitori allo scopo di ridurre la mortalità (Classe di raccomandazione IIa, livello di evidenza B) e le ospedalizzazioni per scompenso cardiaco (Classe di raccomandazione I, livello di evidenza A)<sup>65,69-71</sup>.

Nei pazienti in classe NYHA III con persistente sintomatologia malgrado la terapia con diuretici, ACE-ini-

### Tabella XIII. Raccomandazioni per l'instaurazione di terapia betabloccante.

- I. In assenza di controindicazioni, i pazienti devono essere già in terapia con ACE-inibitore
- II. I pazienti devono presentare condizioni relativamente stabili, senza necessitare di terapia inotropa per via endovenosa e senza segni di evidente ritenzione idrica
- III. Iniziare la terapia alle dosi minime e incrementarla fino al raggiungimento della dose di mantenimento dimostratasi efficace nei grandi studi clinici. Se non si osserva intolleranza, il dosaggio può essere raddoppiato ogni 1-2 settimane ed i pazienti possono essere gestiti ambulatoriamente
- IV. Durante il periodo di titolazione e anche successivamente, si possono verificare un peggioramento transitorio dello scompenso cardiaco, ipotensione o bradicardia
  - a) monitorare il paziente per identificare sintomi di scompenso cardiaco, ritenzione idrica, ipotensione e bradicardia sintomatica
  - b) in caso di aggravamento dei sintomi, aumentare in prima istanza il dosaggio dei diuretici o dell'ACE-inibitore; se necessario, sospendere temporaneamente la somministrazione del betabloccante
  - c) in presenza di ipotensione, ridurre in prima istanza il dosaggio dei vasodilatatori; se necessario, ridurre il dosaggio del betabloccante
  - d) ridurre o sospendere la somministrazione di quei farmaci che possono provocare un abbassamento della frequenza cardiaca in presenza di bradicardia; se necessario, ridurre il dosaggio del betabloccante ma sospenderlo solo quando sia assolutamente inevitabile
  - e) quando il paziente si sia nuovamente stabilizzato, esaminare l'eventualità di ripristinare e/o incrementare la somministrazione del betabloccante

Se sono necessari gli inotropi per trattare lo scompenso in corso di terapia betabloccante, gli inibitori delle fosfodiesterasi sono da preferirsi perché i loro effetti emodinamici non sono antagonizzati dai betabloccanti

I pazienti con le seguenti caratteristiche devono essere riferiti allo specialista:

- a) scompenso cardiaco grave (classe NYHA III-IV)
- b) eziologia sconosciuta
- c) controindicazioni relative: bradicardia asintomatica e/o ridotta pressione arteriosa
- d) intolleranza alle dosi basse
- e) interruzione di una terapia betabloccante già instaurata per la comparsa di sintomi
- f) sospetto di asma bronchiale o di patologia polmonare grave

Controindicazioni all'impiego dei betabloccanti in pazienti con scompenso cardiaco:

- g) asma bronchiale
- h) patologia respiratoria grave
- i) bradicardia sintomatica o ipotensione

ACE = enzima di conversione dell'angiotensina.

**Tabella XIV.** Dose iniziale, dose target e schema posologico dei betabloccanti sulla base dei risultati di recenti e ampi trial clinici controllati.

Betabloccante	Dose iniziale (mg)	Incrementi (mg/die)	Dose target (mg/die)	Periodo di titolazione
Bisoprololo <sup>55</sup>	1.25	2.5, 3.75, 5, 7.5, 10	10	Settimane-1 mese
Metoprololo succinato CR <sup>163</sup>	12.5/25	25, 50, 100, 200	200	Settimane-1 mese
Carvedilolo <sup>54</sup>	3.125	6.25, 12.5, 25, 50	50	Settimane-1 mese
Nebivololo <sup>58</sup>	1.25	2.5, 5, 10	10	Settimane-1 mese

La frequenza della somministrazione giornaliera deve seguire quella riportata negli studi citati. CR = formulazione a rilascio continuo.

Tabella XV. Modalità di somministrazione e dosaggi degli antialdosteronici (spironolattone, eplerenone).

- Verificare se il paziente presenti scompenso cardiaco grave (classe NYHA III-IV) malgrado terapia con ACE-inibitori/diuretici
- Controllare i livelli di potassiemia (< 5.0 mmol/l) e creatininemia (< 250 μmol/l)
- Aggiungere una bassa dose giornaliera (spironolattone 12.5-25 mg, eplerenone 25 mg)
- Controllare i livelli di potassiemia e creatininemia dopo 4-6 giorni
- In presenza di potassiemia 5-5.5 mmol/l, dimezzare il dosaggio; in presenza di potassiemia > 5.5 mmol/l sospendere la somministrazione
- Se dopo 1 mese si riscontra persistente sintomatologia e normokaliemia, incrementare il dosaggio giornaliero a 50 mg. Controllare i livelli di potassiemia/creatininemia dopo 1 settimana

ACE = enzima di conversione dell'angiotensina.

bitori e betabloccanti, non vi sono ad oggi evidenze conclusive per raccomandare l'aggiunta di un ARB o di un antialdosteronico allo scopo di ridurre ulteriormente il numero di ospedalizzazioni per scompenso cardiaco o la mortalità.

Le perplessità derivanti da studi iniziali sulla potenziale interazione nociva tra ARB e betabloccanti non sono state confermate da studi recenti, effettuati in pazienti con infarto miocardico o SCC (Classe di raccomandazione I, livello di evidenza A)<sup>65,68</sup>.

### Dosaggio

Le modalità di inizio e di sorveglianza della terapia con ARB sono simili a quelle degli ACE-inibitori, e sono riassunte nella tabella X. Gli ARB attualmente disponibili ed i dosaggi raccomandati sono riportati nella tabella XVI.

### Glicosidi cardiaci

- I glicosidi cardiaci sono indicati nel trattamento della fibrillazione atriale con scompenso cardiaco di qualsiasi grado, causato o meno da disfunzione ventricolare. Questi farmaci sono in grado di rallentare la frequenza ventricolare con conseguente miglioramento della funzione ventricolare e della sintomatologia (Classe di raccomandazione I, livello di evidenza B)<sup>72</sup>.
- Nei pazienti con fibrillazione atriale, la combinazione di digossina e betabloccante è superiore a ciascuno dei due farmaci da solo (Classe di raccomandazione IIa, livello di evidenza B)<sup>73</sup>.

La digossina non ha alcun effetto sulla mortalità, ma può ridurre il numero di ospedalizzazioni e, in particolare, di ospedalizzazioni per peggioramento dello scompenso cardiaco nei pazienti con scompenso cardiaco da disfunzione sistolica ventricolare sinistra e in ritmo sinusale trattati con ACE-inibitori, betabloccanti e diuretici (e spironolattone in caso di scompenso cardiaco grave) (Classe di raccomandazione IIa, livello di evidenza A).

• Le controindicazioni all'uso dei glicosidi cardiaci includono la bradicardia, il blocco atrioventricolare di secondo e terzo grado, la malattia del nodo del seno, la sindrome del seno carotideo, la sindrome di Wolff-Parkinson-White, la cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva, l'ipokaliemia e l'iperkaliemia.

### Digossina

Se i livelli di creatinina sono normali, il dosaggio giornaliero di digossina per via orale è generalmente di 0.125-0.25 mg (in soggetti anziani 0.0625-0.125 mg, solo occasionalmente 0.25 mg).

### Vasodilatatori

• Non esiste un'indicazione specifica all'impiego dei vasodilatatori nello SCC (Classe di raccomandazione

**Tabella XVI.** Antagonisti recettoriali dell'angiotensina attualmente disponibili.

Farmaco	Dose giornaliera (mg)
Efficacia documentata sulla	
mortalità/morbilità	
Candesartan cilexetil <sup>65</sup>	4-32
Valsartan <sup>67</sup>	80-320
Altri	
Eprosartan <sup>163</sup>	400-800
Losartan <sup>164,165</sup>	50-100
Irbesartan <sup>166</sup>	150-300
Telmisartan <sup>167</sup>	40-80

III, livello di evidenza A), sebbene possano essere usati come terapia aggiuntiva in caso di angina pectoris o concomitante ipertensione (Classe di raccomandazione I, livello di evidenza A).

### Idralazina-isosorbide dinitrato

• In caso di intolleranza agli ACE-inibitori e agli ARB, può essere tentata la terapia combinata con idralazina e nitrati, al fine di ridurre la mortalità e la morbilità e di migliorare la qualità di vita (Classe di raccomandazione IIa, livello di evidenza B)<sup>74</sup>.

### Nitrati

• I nitrati possono essere impiegati nel trattamento di angina concomitante, o per alleviare la dispnea (Classe di raccomandazione IIa, livello di evidenza C). Non esiste alcuna dimostrazione che la somministrazione di nitrati per via orale possa migliorare i sintomi di scompenso cardiaco in fase cronica o durante aggravamento acuto.

### Alfabloccanti

• Non esistono dati a favore dell'impiego degli alfabloccanti nello scompenso cardiaco (Classe di raccomandazione III, livello di evidenza B)<sup>75</sup>.

### Calcioantagonisti

- I calcioantagonisti non sono raccomandati nel trattamento dello scompenso cardiaco da disfunzione sistolica. In particolare, il diltiazem ed il verapamil sono sconsigliati nello scompenso cardiaco dovuto a disfunzione sistolica, e sono controindicati in associazione ai betabloccanti (Classe di raccomandazione III, livello di evidenza C)<sup>76,77</sup>.
- L'aggiunta di calcioantagonisti di nuova generazione (felodipina e amlodipina) alla terapia convenzionale dello scompenso cardiaco non comporta alcun miglioramento della sintomatologia né influisce sulla mortalità (Classe di raccomandazione III, livello di evidenza A)<sup>76,77</sup>.

Dal momento che i dati sulla sicurezza a lungo termine hanno dimostrato un effetto neutro della felodipina e dell'amlodipina sulla sopravvivenza, questi farmaci possono rappresentare una valida alternativa nel trattamento dell'ipertensione o dell'angina pectoris concomitanti, non controllate con i nitrati e i betabloccanti.

### Nesiritide

La nesiritide, una forma ricombinante del BNP, si è dimostrata efficace nel migliorare la dispnea, e ha un marcato effetto vasodilatatore quando somministrata per via endovenosa in pazienti con scompenso cardiaco acuto. L'esperienza clinica con questo farmaco è ancora limitata. La nesiritide può provocare ipotensione, e alcuni pazienti non rispondono favorevolmente a questa terapia.

### Farmaci inotropi positivi

- Il trattamento prolungato e ripetuto con farmaci inotropi per via orale aumenta la mortalità, e pertanto non è raccomandato nello SCC (Classe di raccomandazione III, livello di evidenza A).
- La somministrazione endovenosa di farmaci inotropi è generalmente adottata in pazienti con scompenso cardiaco grave, con segni sia di congestione polmonare sia di ipoperfusione periferica. Tuttavia, possono verificarsi complicanze in relazione a questa terapia, e il suo effetto sulla prognosi non è incerto. Il livello di evidenza e la classe della raccomandazione variano da farmaco a farmaco<sup>13</sup>.
- Dati preliminari suggeriscono che alcuni farmaci calcio-sensibilizzanti come il levosimendan sono sicuri e possono esercitare effetti benefici sui sintomi e sulla funzione d'organo<sup>78</sup>.

### Anticoagulanti e antiaggreganti

- Il trattamento anticoagulante è fortemente indicato nello SCC associato a fibrillazione atriale, pregresso evento tromboembolico, o presenza di trombo mobile nel ventricolo sinistro (Classe di raccomandazione I, livello di evidenza A)<sup>79</sup>.
- Sono disponibili pochi dati a conferma del fatto che la terapia anticoagulante possa influenzare il rischio di morte o di eventi vascolari nei pazienti con scompenso cardiaco.
- Nei pazienti con pregresso infarto miocardico, è raccomandato l'impiego di aspirina o di anticoagulanti orali in profilassi secondaria (Classe di raccomandazione IIa, livello di evidenza C)<sup>80</sup>.
- L'uso dell'aspirina è sconsigliato nei pazienti ospedalizzati ripetutamente per aggravamento dello scompenso cardiaco (Classe di raccomandazione IIb, livello di evidenza B). A causa del potenziale rischio di complicanze emorragiche, la terapia anticoagulante deve essere somministrata in condizioni estremamente controllate, pianificandone il monitoraggio presso strutture ambulatoriali specializzate.

I pazienti con SCC sono ad alto rischio di eventi tromboembolici. I fattori precipitanti sono costituiti dalla bassa portata cardiaca con conseguente stasi ematica nelle cavità cardiache che sono dilatate, dalla scarsa contrattilità, dalle alterazioni della cinesi parietale e dalla fibrillazione atriale. Esistono poche evidenze a sostegno della terapia combinata con ACE-inibitori ed aspirina nello scompenso cardiaco<sup>81-83</sup>.

Complessivamente, l'incidenza delle complicanze tromboemboliche nello scompenso cardiaco è piuttosto bassa, il che limita la possibilità di evidenziare i potenziali effetti benefici della terapia anticoagulante/antitrombotica in questi pazienti.

### Antiaritmici

I farmaci antiaritmici, ad eccezione dei betabloccanti, sono generalmente controindicati nei pazienti con SCC. Nei pazienti con fibrillazione atriale (o, più raramente, flutter atriale) con tachicardia ventricolare sostenuta o non sostenuta gli antiaritmici possono essere indicati.

### Antiaritmici di classe I

• I farmaci antiaritmici di classe I devono essere evitati in quanto possono provocare aritmie ventricolari fatali, avere effetti emodinamici avversi, e ridurre la sopravvivenza nei pazienti con scompenso cardiaco (Classe di raccomandazione III, livello di evidenza B)<sup>84</sup>.

### Antiaritmici di classe II

• I betabloccanti riducono l'incidenza di morte improvvisa nello scompenso cardiaco (Classe di raccomandazione I, livello di evidenza A) (vedi anche pag. 749)<sup>85</sup>. I betabloccanti possono essere indicati, da soli o in associazione ad amiodarone e/o a terapie non farmacologiche, nel trattamento delle tachiaritmie ventricolari sostenute o non sostenute (Classe di raccomandazione IIa, livello di evidenza C)<sup>86</sup>.

### Antiaritmici di classe III

• L'amiodarone è efficace nella maggior parte delle aritmie ventricolari e sopraventricolari (Classe di raccomandazione I, livello di evidenza A). Può ripristinare e mantenere il ritmo sinusale in pazienti con scompenso cardiaco e fibrillazione atriale anche quando vi è ingrandimento atriale sinistro, e può aumentare la probabilità di successo della cardioversione elettrica. Per queste ragioni l'amiodarone è ritenuto il trattamento d'elezione in questa categoria di pazienti<sup>87,88</sup>. L'amiodarone è l'unico farmaco antiaritmico privo di effetti inotropi negativi clinicamente rilevanti.

La somministrazione routinaria di amiodarone in pazienti con scompenso cardiaco non è giustificata (Classe di raccomandazione III, livello di evidenza A)<sup>89,90</sup>.

### Ossigenoterapia

• L'ossigenoterapia è impiegata nel trattamento dello scompenso cardiaco acuto, mentre non trova generalmente applicazione nello SCC (Classe di raccomandazione III, livello di evidenza C).

### CHIRURGIA E DISPOSITIVI MECCANICI

### Procedure di rivascolarizzazione, chirurgia della valvola mitrale e ricostruzione del ventricolo sinistro

• In presenza di sintomi clinici di scompenso cardiaco, bisogna valutare se vi siano patologie che possono essere corrette chirurgicamente (Classe di raccomandazione I, livello di evidenza C).

### Rivascolarizzazione miocardica

- Non esistono dati di studi multicentrici a sostegno della rivascolarizzazione miocardica allo scopo di alleviare i sintomi dello scompenso cardiaco. Studi osservazionali condotti in singoli centri su pazienti con scompenso cardiaco di origine ischemica suggeriscono che la rivascolarizzazione potrebbe tradursi in un miglioramento dei sintomi (Classe di raccomandazione IIb, livello di evidenza C).
- Fino a quando non saranno disponibili i risultati di studi randomizzati, la rivascolarizzazione miocardica non può essere raccomandata come procedura di routine nel trattamento dei pazienti con scompenso cardiaco e coronaropatia (Classe di raccomandazione III, livello di evidenza C).

### Chirurgia della valvola mitrale

• In alcuni pazienti affetti da scompenso cardiaco con funzione sistolica compromessa e grave insufficienza mitralica dovuta a insufficienza ventricolare, la chirurgia della valvola mitrale potrebbe migliorare la sintomatologia (Classe di raccomandazione IIb, livello di evidenza C). Questo si applica anche in caso di insufficienza mitralica secondaria a dilatazione ventricolare sinistra.

### Ricostruzione del ventricolo sinistro

### Aneurismectomia ventricolare sinistra

• L'aneurismectomia ventricolare sinistra è indicata nei pazienti con aneurisma voluminoso e anatomicamente ben definito che sviluppano scompenso cardiaco (Classe di raccomandazione I, livello di evidenza C).

### Cardiomioplastica

- Al presente, la cardiomioplastica non è raccomandata nel trattamento dello scompenso cardiaco (Classe di raccomandazione III, livello di evidenza C).
- La cardiomioplastica non può essere considerata un'alternativa al trapianto cardiaco (Classe di raccomandazione III, livello di evidenza C).

# Ventricolotomia parziale sinistra (intervento di Batista)

• La ventricolotomia parziale sinistra non può essere raccomandata nel trattamento dello scompenso cardiaco, e l'intervento di Batista non può essere considerato come un'alternativa al trapianto cardiaco (Classe di raccomandazione III, livello di evidenza C).

### Ricostruzione ventricolare esterna

• Allo stato attuale, la ricostruzione ventricolare esterna non può essere raccomandata nel trattamento dello scompenso cardiaco. Dati preliminari suggeriscono un miglioramento delle dimensioni del ventricolo sinistro e della classe NYHA con l'utilizzo di alcuni dispositivi (Classe di raccomandazione IIb, livello di evidenza C).

### **Pacemaker**

- I pacemaker sono stati impiegati per trattare la bradicardia nei pazienti con scompenso cardiaco, quando vi fosse indicazione secondo i criteri usuali. Il solo pacing ventricolare destro in pazienti con disfunzione sistolica si traduce in dissincronia ventricolare e potrebbe pertanto peggiorare la sintomatologia (Classe di raccomandazione III, livello di evidenza A).
- La terapia di resincronizzazione mediante pacing biventricolare può essere presa in considerazione in pazienti con ridotta FEVS e dissincronia ventricolare (QRS ≥ 120 ms) che permangono sintomatici (classe NYHA III-IV) malgrado terapia medica ottimale, al fine di migliorare la sintomatologia (Classe di raccomandazione I, livello di evidenza A), e di ridurre le ospedalizzazioni (Classe di raccomandazione I, livello di evidenza A) e la mortalità (Classe di raccomandazione I, livello di evidenza B).

Il pacing biventricolare si è dimostrato efficace nel migliorare la sintomatologia, la capacità di esercizio e il numero di ospedalizzazioni<sup>91-94</sup>. Recentemente è stato anche dimostrato un beneficio sull'endpoint composito di mortalità a lungo termine ed ospedalizzazioni per ogni causa, e anche sulla sola mortalità<sup>168</sup>.

### Cardioverter-defibrillatori impiantabili

- L'impianto di cardioverter-defibrillatore (ICD) in associazione a pacing biventricolare può essere preso in esame in pazienti sintomatici con scompenso cardiaco grave (classe NYHA III-IV), FEVS  $\leq$  35% e durata del QRS  $\geq$  120 ms al fine di migliorare la mortalità e la morbilità (Classe di raccomandazione IIa, livello di evidenza B)<sup>93</sup>.
- L'impianto di ICD è raccomandato in pazienti sopravvissuti ad un arresto cardiaco o affetti da tachicardia ventricolare sostenuta mal tollerata o associata a disfunzione ventricolare sinistra, allo scopo di migliorare la sopravvivenza (Classe di raccomandazione I, livello di evidenza A)<sup>95</sup>.
- Vi è un razionale per l'impianto di ICD in pazienti selezionati con FEVS < 30-35%, non prima di 40 giorni dopo un infarto miocardico, in terapia ottimale con ACE-inibitori, ARB, betabloccanti e antialdosteronici, quando appropriato, allo scopo di ridurre l'incidenza di morte improvvisa (Classe di raccomandazione I, livello di evidenza A)<sup>90,96,97</sup>.

In pazienti con tachicardia ventricolare sostenuta o fibrillazione ventricolare documentate, l'impianto di ICD è estremamente efficace nel trattamento delle recidive di tali patologie, sia mediante pacing antitachicardico che mediante cardioversione/defibrillazione, con conseguente riduzione della morbilità e del numero di ospedalizzazioni. I criteri di selezione, il limitato follow-up, l'aumentata morbilità associata all'impian-

to di ICD e l'insoddisfacente rapporto costo-efficacia, fanno sì che l'indicazione non possa essere generalizzata a tutti i pazienti con SCC. I risultati dello studio COMPANION, che prevedeva l'arruolamento di pazienti con disfunzione sistolica ventricolare sinistra, complesso QRS largo suggestivo di dissincronia e scompenso cardiaco, hanno dimostrato che l'impianto di ICD associato a terapia di resincronizzazione in pazienti con scompenso cardiaco grave è in grado di ridurre la mortalità e la morbilità (vedere sezione "Resincronizzazione")93. Tuttavia, la terapia di resincronizzazione cardiaca associata ad impianto di ICD non si è dimostrata superiore alla sola terapia di resincronizzazione in termini di riduzione della mortalità, e pertanto nella maggior parte dei pazienti può essere preferibile il trattamento che comporta minori comorbilità e minori costi. La terapia di resincronizzazione cardiaca associata ad impianto di ICD deve essere riservata ai pazienti considerati a rischio molto alto di morte improvvisa, nonostante la terapia medica e la sola resincronizzazione. Il rapporto costo-efficacia di tale trattamento non è ancora stato definito<sup>98</sup>. Nello studio SCD-HeFT sono stati arruolati 2521 pazienti con SCC e FEVS  $\leq$  35%, randomizzati a placebo, amiodarone, o impianto di ICD monocamerale. Dopo un follow-up mediano di 45.5 mesi, è stata riscontrata una riduzione della mortalità nel gruppo randomizzato ad ICD (hazard ratio 0.77, intervallo di confidenza 97.5% 0.62-0.96,  $p = 0.007)^{90}$ . Non è emersa alcuna differenza nella sopravvivenza tra i gruppi randomizzati a placebo o ad amiodarone.

Alcune recenti metanalisi hanno valutato l'effetto dell'impianto di ICD sulla mortalità per qualunque causa in pazienti sintomatici con FEVS ridotta<sup>83,99,100</sup>. Dato che l'efficacia dell'ICD è tempo-dipendente<sup>101</sup>, stimare preventivamente la durata del trattamento è importante per definire il rapporto costo-efficacia. Pertanto, occorre tenere in debita considerazione l'età del paziente e le eventuali comorbilità extracardiache. Il trattamento di pazienti in classe NYHA IV necessita ancora di conferme a meno che non sia associato a terapia di resincronizzazione per la presenza di dissincronia ventricolare. Non è dimostrato che i pazienti con cardiomiopatia dilatativa si avvantaggino in misura minore dal trattamento con ICD, ma, dal momento che la prognosi è migliore in questa categoria di soggetti, i benefici in termini assoluti potrebbero risultare inferiori<sup>83</sup>.

### Interventi di sostituzione cardiaca: trapianto cardiaco, dispositivi di assistenza ventricolare e cuore artificiale

### Trapianto cardiaco

• Il trapianto cardiaco è una modalità di trattamento accettato per i pazienti con scompenso cardiaco terminale. Sebbene 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 (Classe di raccomandazione I, livello di evidenza C).

Devono essere presi in considerazione per la candidatura a trapianto cardiaco i pazienti con sintomi gravi di scompenso cardiaco, senza alternative terapeutiche e con prognosi infausta. L'introduzione di nuove terapie ha probabilmente modificato il valore prognostico di quelle variabili di riferimento generalmente adottate per selezionare i pazienti da avviare a trapianto cardiaco, come ad esempio il consumo massimo di ossigeno (vedere sezione "Prognosi", pag. 743). È essenziale che il paziente sia consapevole e determinato a sottoporsi a trattamento medico intensivo, e che sia emotivamente stabile per fare fronte agli eventuali imprevisti che possono verificarsi sia prima che dopo l'intervento. Le controindicazioni al trapianto cardiaco sono elencate nella tabella XVII.

Oltre alla scarsità di donatori, il problema principale del trapianto cardiaco è il rigetto del trapianto, 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 dalla coronaropatia del cuore trapiantato<sup>102</sup>.

# Dispositivi di assistenza ventricolare e cuore artificiale

• Le attuali indicazioni all'impianto dei dispositivi di assistenza ventricolare e del cuore artificiale ne prevedono l'uso come soluzione di "ponte" al trapianto, in presenza di miocardite acuta grave, e, in alcuni casi, come supporto emodinamico permanente (Classe di raccomandazione IIa, livello di evidenza C).

### Tabella XVII. Controindicazioni al trapianto cardiaco.

- Riscontro di abuso di alcool e/o farmaci
- Inadeguata cooperazione da parte del paziente
- Grave malattia mentale che non può essere adeguatamente controllata
- 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) o valori di creatininemia > 250 μmol/l, per quanto alcuni centri accettino pazienti emodializzati
- Resistenze vascolari polmonari stabilmente elevate (6-8 unità Wood, gradiente transpolmonare medio > 15 mmHg e pressione sistolica polmonare > 60 mmHg)
- Recente complicanza tromboembolica
- Ulcera peptica non cicatrizzata
- Riscontro di danno epatico significativo
- Altre patologie con prognosi infausta

• I dispositivi di assistenza ventricolare sinistra sono impiegati come "ponte" al trapianto; per quanto siano sempre più numerose le esperienze di trattamento a lungo termine, l'uso routinario di tali dispositivi come terapia di lungo periodo non è raccomandato (Classe di raccomandazione IIb, livello di evidenza B)<sup>103</sup>.

### Ultrafiltrazione

• L'ultrafiltrazione può essere utilizzata per trattare sovraccarico idrico (edema polmonare o periferico) refrattario alla terapia diuretica<sup>104</sup>. Tuttavia, nella maggior parte dei pazienti con scompenso cardiaco grave il beneficio è solo temporaneo<sup>105</sup>.

### Scelta e "timing" della terapia farmacologica

La terapia farmacologica delle varie fasi dello scompenso cardiaco da disfunzione sistolica è indicata nella tabella XVIII. Prima di iniziare qualsiasi trattamento è necessario stabilire con esattezza la diagnosi e far riferimento allo schema decisionale riportato nella tabella V.

### Disfunzione sistolica ventricolare sinistra asintomatica

In generale, più bassi sono i valori di FEVS maggiore è il rischio di andare incontro a scompenso cardiaco o a morte improvvisa. La somministrazione di ACE-inibitori è raccomandata nei pazienti con ridotta funzione sistolica caratterizzata da una significativa riduzione della FEVS (vedi sezione sull'ecocardiografia nella sezione "Diagnosi", pag. 741).

La terapia dei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra asintomatica deve essere integrata con betabloccanti, specie dopo infarto miocardico acuto (pag. 749).

# Disfunzione sistolica ventricolare sinistra sintomatica: scompenso cardiaco in classe NYHA II In assenza di ritenzione idrica. Somministrare un ACE-inibitore (pag. 746) fino al raggiungimento della dose target dimostratasi efficace nei grandi studi controllati (Tab. VIII). Aggiungere un betabloccante (raccomandazioni a pag. 749) fino al raggiungimento della dose target dimostratasi efficace nei grandi studi controllati (Tab. XIV).

In presenza di ritenzione idrica. Somministrare i diuretici in associazione ad ACE-inibitore e betabloccante. Inizialmente, il diuretico e l'ACE-inibitore devono essere somministrati contemporaneamente, e dopo il miglioramento sintomatico (cioè in assenza di ritenzione idrica), deve essere mantenuta la dose ottimale di ACE-inibitore e deve essere aggiunto un betabloccante. Il dosaggio del diuretico può essere variato in base alla stabilità clinica del paziente. Per evitare l'iperkaliemia, è neces-

labella XVIII. Terapia farmacologica dello scompenso cardiaco (SC) cronico da disfunzione sistolica ventricolare sinistra

	ACE-inibitore ARB	ARB	Diuretico	Betabloccante	Antialdosteronico	Glicosidi cardiaci
Disfunzione VS asintomatica	Indicato	In caso di intolleranza agli ACE-inibitori	Non indicato	Postinfarto	Infarto recente	In presenza di fibrillazione atriale
SC sintomatico (classe NYHA II)	Indicato	Indicato in associazione o meno ad ACE-inibitore	Indicato in caso di ritenzione idrica	Indicato	Infarto recente	a) In presenza di fibrillazione atriale b) In caso di miglioramento da SC grave a ritmo sinusale
Aggravamento di SC (classe NYHA III-IV)	Indicato	Indicato in associazione o meno ad ACE-inibitore	Indicato, combinazione di Indicato (sotto controllo Indicato diuretici specialistico)	Indicato (sotto controllo specialistico)	Indicato	Indicati
SC terminale (classe NYHA IV)	Indicato	Indicato in associazione o meno ad ACE-inibitore	Indicato, combinazione di diuretici	Indicato (sotto controllo specialistico)	Indicato	Indicati

ACE = enzima di conversione dell'angiotensina; ARB = antagonista recettoriale dell'angiotensina; VS = ventricolare sinistra.

sario sospendere la somministrazione di qualsiasi diuretico risparmiatore di potassio prima di avviare la terapia con ACE-inibitore. Tuttavia, se vi è ipokaliemia persistente, può essere aggiunto un antialdosteronico. Somministrare un betabloccante fino al raggiungimento della dose target dimostratasi efficace nei grandi studi controllati (Tab. XIII). I pazienti in ritmo sinusale che, in terapia con glicosidi cardiaci, abbiano dimostrato un miglioramento del quadro di scompenso cardiaco da grave a lieve, devono mantenere questa terapia (pag. 751). Nei pazienti che permangono sintomatici o peggiorano, deve essere presa in considerazione l'aggiunta di un ARB (pag. 749).

### Aggravamento dello scompenso cardiaco (Fig. 3)

Le cause che più frequentemente determinano un aggravamento dello scompenso cardiaco sono riportate nella tabella XIX. I pazienti in classe NYHA IV o che sono migliorati passando dalla classe NYHA IV alla classe NYHA III nell'arco degli ultimi 6 mesi devono essere trattati con spironolattone a basse dosi (12.5-50 mg/die, raccomandazioni a pag. 747). Spesso vengono aggiunti i glicosidi cardiaci. Il dosaggio dei diuretici dell'ansa può essere incrementato, e spesso l'associazione di più diuretici (un diuretico dell'ansa associato ad un tiazidico) può rivelarsi benefica. La terapia di resincronizzazione cardiaca deve essere presa in considerazione in presenza di dissincronia ventricolare sinistra. Il trapianto cardiaco, la rivascolarizzazione miocardica, l'aneurismectomia o la chirurgia valvolare possono giocare un ruolo limitato.

**Tabella XIX.** Cause più frequenti di aggravamento dello scompenso cardiaco.

Cause extracardiache

- Non compliance al regime terapeutico prescritto (sale, liquidi, farmaci)
- Recenti variazioni del regime terapeutico farmacologico (antiaritmici diversi dall'amiodarone, betabloccanti, FANS, verapamil, diltiazem)
- Abuso di alcool
- Disfunzione renale (uso eccessivo di diuretici)
- Infezioni
- Embolia polmonare
- Ipertensione
- Disfunzione tiroidea (ad esempio da amiodarone)
- Anemia

### Cause cardiache

- Fibrillazione atriale
- Altre aritmie ventricolari o sopraventricolari
- Bradicardia
- Ischemia miocardica (frequentemente asintomatica), incluso l'infarto miocardico
- Insorgenza o peggioramento di insufficienza tricuspidale o mitralica
- Eccessiva riduzione del precarico (ad esempio dovuta ai diuretici + ACE-inibitori/nitrati)

ACE = enzima di conversione dell'angiotensina; FANS = farmaci antinfiammatori non steroidei.

# Scompenso cardiaco terminale (pazienti che permangono in classe NYHA IV malgrado terapia ottimale e diagnosi corretta) (Fig. 4)

Se appropriato, è necessario valutare o rivalutare i pazienti per candidatura a trapianto cardiaco. In aggiunta alla terapia farmacologica indicata nelle sezioni precedenti, nel caso dello scompenso cardiaco terminale può essere temporaneamente introdotta terapia di supporto inotropo (agonisti beta-adrenergici per via endovenosa, agonisti dopaminergici, e/o inibitori delle fosfodiesterasi), ma questa deve sempre essere considerata una terapia di breve periodo che porti ad altri trattamenti dei quali il paziente si possa beneficiare.

Per i pazienti in lista d'attesa per trapianto cardiaco, in alcuni casi può essere necessario ricorrere a tecniche di "ponte" al trapianto, all'impiego di contropulsatore aortico o di dispositivi di assistenza ventricolare, all'emofiltrazione o alla dialisi. Questi supporti devono essere impiegati solo nell'ambito di una strategia che include un piano per la gestione a lungo termine del paziente.

Nei pazienti terminali deve essere sempre preso in considerazione il trattamento palliativo, che può includere l'utilizzo di oppiacei per alleviare i sintomi.

# Scompenso cardiaco con frazione di eiezione ventricolare sinistra conservata

Ad oggi non esistono dati certi in merito alla prevalenza di disfunzione diastolica in pazienti con sintomi di scompenso cardiaco e normale funzione sistolica, malgrado recenti indagini epidemiologiche abbiano riscontrato un'elevata percentuale (35-45%) di pazienti con FEVS conservata tra gli anziani ospedalizzati per sintomi suggestivi di scompenso cardiaco. Non sono ancora disponibili prove sufficienti dai trial clinici e dagli studi osservazionali sulle modalità di trattamento dello scompenso cardiaco con FEVS conservata.

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

La diagnosi di scompenso cardiaco diastolico isolato è subordinata alla documentazione di alterazioni della funzione diastolica, che è difficile da valutare. Occorre identificare e correggere i fattori scatenanti, in particolare, laddove possibile, è necessario prevenire l'insorgenza di tachiaritmie, e, ogniqualvolta sia possibile, ripristinare il ritmo sinusale. Il controllo della frequenza ventricolare è pure importante. L'approccio terapeutico è simile a quello dei pazienti senza scompenso cardiaco<sup>106</sup>.

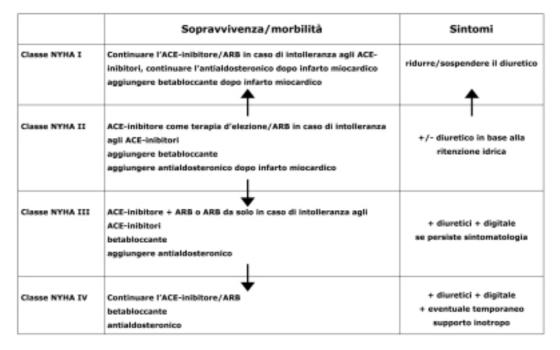


Figura 4. Terapia farmacologica dello scompenso cardiaco cronico sintomatico da disfunzione sistolica ventricolare sinistra. L'algoritmo è rappresentativo di come determinare la terapia in base alla gravità dello scompenso cardiaco. Un paziente in classe NYHA II può essere seguito attraverso diverse fasi decisionali e possono essere apportate variazioni ai singoli casi. ACE = enzima di conversione dell'angiotensina; ARB = antagonista recettoriale dell'angiotensina.

### Terapia farmacologica dello scompenso cardiaco con frazione di eiezione ventricolare sinistra conservata o disfunzione diastolica

Le seguenti raccomandazioni hanno carattere principalmente speculativo, per le poche evidenze disponibili nei pazienti con FEVS conservata o disfunzione diastolica (generalmente, Classe di raccomandazione IIa, livello di evidenza C).

Non esistono dimostrazioni certe del fatto che i pazienti con scompenso cardiaco diastolico possano giovarsi di un trattamento farmacologico specifico.

- Gli ACE-inibitori possono migliorare direttamente il rilasciamento e la distensibilità cardiaca, con potenziali effetti a lungo termine grazie alla loro capacità antipertensiva e di regressione dell'ipertrofia e della fibrosi.
- I diuretici possono essere necessari in caso di sovraccarico idrico, ma devono essere utilizzati con cautela per evitare un'eccessiva riduzione del precarico con conseguente diminuzione della gettata sistolica e della portata cardiaca.
- 3. I betabloccanti possono essere somministrati per ridurre la frequenza cardiaca e prolungare la fase di riempimento diastolico.
- I calcioantagonisti del tipo del verapamil possono essere usati per le stesse ragioni<sup>107</sup>. Alcuni studi con il verapamil hanno dimostrato un miglioramento funzionale nei pazienti affetti da cardiomiopatia ipertrofica<sup>108</sup>.
- 5. La somministrazione di ARB ad alte dosi può ridurre il numero di ospedalizzazioni 109.

# TRATTAMENTO DELLO SCOMPENSO CARDIACO NELL'ANZIANO

Lo scompenso cardiaco si sviluppa prevalentemente in soggetti anziani, con un'età mediana di 75 anni negli studi di comunità. L'invecchiamento si associa spesso a comorbilità, fra le quali ipertensione, insufficienza renale, broncopneumopatia ostruttiva, diabete, ictus, artrite e anemia. Questi pazienti sono inoltre sottoposti a terapia multifarmacologica, con il rischio di effetti indesiderati dovuti alle interazioni tra farmaci, e di una riduzione della compliance. In generale, questi pazienti sono stati esclusi dai trial randomizzati. Il principale obiettivo della terapia può essere la riduzione dei sintomi piuttosto che un prolungamento della sopravvivenza in molti pazienti anziani.

### Inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina e antagonisti recettoriali dell'angiotensina

Generalmente, gli ACE-inibitori e gli ARB sono efficaci e ben tollerati nei pazienti anziani.

### Diuretici

Nell'anziano i tiazidici sono spesso inefficaci a causa della ridotta filtrazione glomerulare. È più frequente l'iperkaliemia in corso di trattamento associato con antialdosteronico ed ACE-inibitore, o con farmaci antinfiammatori non steroidei e coxib.

### Betabloccanti

Ad eccezione dei pazienti con malattia del nodo del seno, blocco atrioventricolare o broncopneumopatia ostruttiva per i quali sono controindicati, i betabloccanti sono sorprendentemente ben tollerati nei soggetti anziani. La terapia betabloccante non deve essere evitata solo sulla base dell'età avanzata.

### Glicosidi cardiaci

I pazienti anziani possono essere più suscettibili agli effetti avversi della digossina. Inizialmente, si raccomandano basse dosi nei pazienti con creatininemia elevata.

### Vasodilatatori

I vasodilatatori, come i nitrati e l'idralazina e la loro associazione, devono essere somministrati con cautela per il rischio di ipotensione.

### Aritmie

• È di fondamentale importanza identificare e correggere i fattori scatenanti le aritmie, migliorare la funzionalità cardiaca e ridurre l'attivazione neuroendocrina mediante la somministrazione di betabloccanti, ACE-inibitori e, quando possibile, di antialdosteronici (Classe di raccomandazione I, livello di evidenza C).

### Aritmie ventricolari

- In presenza di aritmia ventricolare, l'uso degli antiaritmici è consentito solo nei pazienti affetti da tachicardia ventricolare sostenuta, sintomatica e grave, nei quali l'amiodarone rappresenta il farmaco d'elezione (Classe di raccomandazione IIa, livello di evidenza B)<sup>87,89</sup>.
- L'impianto di ICD è indicato nei pazienti con scompenso cardiaco e aritmie ventricolari minacciose (cioè fibrillazione ventricolare o tachicardia ventricolare sostenuta) e in pazienti selezionati ad elevato rischio di morte improvvisa (Classe di raccomandazione I, livello di evidenza A)95,96,110-112.

### Fibrillazione atriale

• In presenza di fibrillazione atriale persistente (non autolimitante), può essere presa in considerazione la cardioversione elettrica, anche se la probabilità di successo di tale intervento è subordinata alla durata della fibrillazione atriale e alle dimensioni dell'atrio sinistro

(Classe di raccomandazione IIa, livello di evidenza B).

- In pazienti con fibrillazione atriale e scompenso cardiaco e/o funzione ventricolare sinistra compromessa, la terapia antiaritmica finalizzata a mantenere il ritmo sinusale deve limitarsi all'uso dell'amiodarone (Classe di raccomandazione I, livello di evidenza C) e, se disponibile, della dofetilide (Classe di raccomandazione IIa, livello di evidenza B)<sup>113</sup>.
- Nei pazienti asintomatici può essere preso in considerazione l'impiego di betabloccanti, dei glicosidi digitalici, o della loro associazione, per controllare la frequenza ventricolare (Classe di raccomandazione I, livello di evidenza B). Nei pazienti sintomatici con disfunzione sistolica, i glicosidi digitalici rappresentano la terapia d'elezione (Classe di raccomandazione IIa, livello di evidenza C). Se la FEVS è conservata, può essere preso in considerazione l'impiego di verapamil (Classe di raccomandazione IIa, livello di evidenza C).
- In assenza di controindicazioni, nei pazienti con fibrillazione atriale persistente deve essere sempre presa in considerazione la somministrazione di terapia anticoagulante con warfarin (Classe di raccomandazione I, livello di evidenza C).
- La strategia terapeutica in caso di fibrillazione atriale acuta non è influenzata dalla presenza/assenza di scompenso cardiaco pregresso, ma si basa sulla sintomatologia e sulla stabilità del quadro emodinamico. Per le opzioni terapeutiche si rimanda a Fuster et al. <sup>106</sup>.

# DISFUNZIONE SISTOLICA VENTRICOLARE SINISTRA SINTOMATICA ASSOCIATA AD ANGINA PECTORIS O IPERTENSIONE

Raccomandazioni specifiche in aggiunta a quelle generali per il trattamento dello scompenso cardiaco da disfunzione sistolica ventricolare sinistra. In presenza di angina pectoris:

- 1. ottimizzare la terapia in atto, ad esempio con betabloccanti
- 2. aggiungere nitrati a lunga durata d'azione
- 3. in caso di insuccesso, aggiungere amlodipina o felodipina
- 4. prendere in considerazione la rivascolarizzazione coronarica

In presenza di ipertensione:

- ottimizzare il dosaggio degli ACE-inibitori, betabloccanti e diuretici  $^{40}\,$
- aggiungere spironolattone o un ARB se non già presenti in terapia
- in caso di insuccesso, provare con i derivati diidropiridinici di seconda generazione.

### ASSISTENZA E FOLLOW-UP

Vedere anche la tabella XX.

**Tabella XX.** Componenti assistenziali raccomandate ed i relativi programmi (livello di evidenza C).

- Applicazione di un approccio multidisciplinare
- Attento follow-up, con primo controllo entro 10 giorni dalla dimissione
- Pianificazione della dimissione
- Accesso facilitato all'assistenza
- Ottimizzazione della terapia medica in base alle linee guida
- Educazione sanitaria e consulenza intense
- Controllo intra- ed extraospedaliero
- Attenzione alle strategie comportamentali
- Valutazione degli ostacoli alla compliance
- Attenzione scrupolosa ai segni e sintomi (ad esempio telemonitoraggio)
- Regime diuretico flessibile
- Un sistema organizzato di assistenza specialistica per lo scompenso cardiaco migliora la sintomatologia e riduce il numero di ospedalizzazioni (Classe di raccomandazione I, livello di evidenza A) e la mortalità (Classe di raccomandazione IIa, livello di evidenza B) dei pazienti con scompenso cardiaco<sup>71,114-118</sup>.
- È probabile che il modello gestionale ottimale dipenda dalle condizioni e dalle risorse locali, e anche dal fatto che sia indirizzato a specifiche categorie di pazienti (ad esempio in base alla gravità dello scompenso cardiaco, all'età, alle comorbilità e alla disfunzione ventricolare sinistra) o all'intera popolazione di soggetti affetti da scompenso cardiaco (Classe di raccomandazione I, livello di evidenza C)<sup>119-122</sup>.

### 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. The 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.
- Remme WJ, Swedberg K. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. Eur Heart J 2001; 22: 1527-60.
- European Study Group on Diastolic Heart Failure. How to diagnose diastolic heart failure. Eur Heart J 1998; 19: 990-1003
- Mosterd A, Hoes AW, de Bruyne MC, et al. Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in the general population. Eur Heart J 1999; 20: 447-55.
- McDonagh TA, Morrison CE, Lawrence A, et al. Symptomatic and asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in an urban population. Lancet 1997; 350: 829-33.
- 7. Cleland JG, Khand A, Clark A. The heart failure epidemic: exactly how big is it? Eur Heart J 2001; 22: 623-6.
- McMurray J, McDonagh T, Morrison CE, et al. Trends in hospitalization for heart failure in Scotland 1980-1990. Eur Heart J 1993; 14: 1158-62.
- 9. Cleland JG, Gemmell I, Khand A, et al. Is the prognosis of heart failure improving? Eur J Heart Fail 1999; 1: 229-41.
- 10. Cleland JG, Swedberg K, Follath F, et al. The Euro Heart Failure Survey Programme — a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: pa-

- tient characteristics and diagnosis. Eur Heart J 2003; 24: 442-63.
- Wheeldon NM, MacDonald TM, Flucker CJ, et al. Echocardiography in chronic heart failure in the community. Q J Med 1993; 86: 17-23.
- 12. Remes J, Miettinen H, Reunanen A, et al. Validity of clinical diagnosis of heart failure in primary health care. Eur Heart J 1991; 12: 315-21.
- 13. Nieminen MS, Bohm M, Cowie MR, et al, the ESC Committee for Practice Guideline. 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.
- McMurray J, Swedberg K, Hogg K. Heart failure with preserved left ventricular systolic function. J Am Coll Cardiol 2004; 43: 317-27.
- Wood P. Heart failure. In: Wood P, ed. Diseases of the heart and circulation. London: Eyre and Spottiswoode, 1950.
- Braunwald E. Heart failure: an overview. In: Fishma AP, ed. Heart failure. New York, NY: McGraw-Hill, 1977.
- 17. Denolin H, Kuhn H, Krayenbuehl HP, et al. The definition of heart failure. Eur Heart J 1983; 4: 445-8.
- Poole-Wilson PA. Chronic heart failure: causes, pathophysiology, prognosis, clinical manifestations, investigation. In: Julian DG, Camm AJ, Fox KM, Hall RJ, Poole-Wilson PA, eds. Diseases of the heart. London: Bailliere-Tindall, 1989: 48.
- 19. Wang TJ, Evans JC, Benjamin EJ, et al. Natural history of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in the community. Circulation 2003; 108: 977-82.
- Lipkin DP, Canepa-Anson R, Stephens MR, et al. Factors determining symptoms in heart failure: comparison of fast and slow exercise tests. Br Heart J 1986; 55: 439-45.
- 21. Puri S, Baker BL, Oakley CM, et al. Increased alveolar/capillary membrane resistance to gas transfer in patients with chronic heart failure. Br Heart J 1994; 72: 140-4.
- 22. Butman SM, Ewy GA, Standen JR, et al. Bedside cardiovascular examination in patients with severe chronic heart failure: importance of rest or inducible jugular venous distension. J Am Coll Cardiol 1993; 22: 968-74.
- Stevenson LW, Perloff JK. The limited reliability of physical signs for estimating hemodynamics in chronic heart failure. JAMA 1989; 10: 884-8.
- 24. Marantz PR, Tobin JN, Wassertheil-Smoller S, et al. The relationship between left ventricular systolic function and congestive heart failure diagnosed by clinical criteria. Circulation 1988; 77: 607-12.
- Adams KF, Zannad F. Clinical definition and epidemiology of advanced heart failure. Am Heart J 1998; 135: S204-S215.
- Killip T, 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.
- 27. Khot UN, Jia G, Moliterno DJ, et al. Prognostic importance of physical examination for heart failure in non-ST-elevation acute coronary syndromes: the enduring value of Killip classification. JAMA 2003; 290: 2174-81.
- 28. McMurray J, Ostergren J, Pfeffer M, et al. Clinical features and contemporary management of patients with low and preserved ejection fraction heart failure: baseline characteristics of patients in the Candesartan in Heart failure Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. Eur J Heart Fail 2003; 5: 261-70.
- Luchner A, Burnett JC Jr, Jougasaki M, et al. Evaluation of brain natriuretic peptide as marker of left ventricular dysfunction and hypertrophy in the population. J Hypertens 2000; 18: 1121-8.
- Clerico A, Del Ry S, Maffei S, et al. The circulating levels of cardiac natriuretic hormones in healthy adults: effects of age and sex. Clin Chem Lab Med 2002; 40: 371-7.

- 31. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, et al. Attenuation of compensation of endogenous cardiac natriuretic peptide system in chronic heart failure: prognostic role of plasma brain natriuretic peptide concentration in patients with chronic symptomatic left ventricular dysfunction. Circulation 1997; 96: 509-16.
- Krüger S, Graf J, Merx MW, et al. Brain natriuretic peptide predicts right heart failure in patients with acute pulmonary embolism. Am Heart J 2004; 147: 60-5.
- Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. N Engl J Med 2002; 347: 161-7.
- 34. Working Group Report. How to diagnose diastolic heart failure. European Study Group on Diastolic Heart Failure. Eur Heart J 1998; 19: 990-1003.
- 35. Caruana L, Petrie MC, Davie AP, et al. 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.
- Thomas JD, Choong CY, Flachskampf FA, et al. Analysis of the early transmitral Doppler velocity curve: effect of primary physiologic changes and compensatory preload adjustment. J Am Coll Cardiol 1990; 16: 644-55.
- 37. Sohn DW, Chai IH, Lee DJ, et al. Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. J Am Coll Cardiol 1997; 30: 474-80.
- 38. Bellenger NG, Davies LC, Francis JM, Coats AJ, Pennell DJ. Reduction in sample size for studies of remodeling in heart failure by the use of cardiovascular magnetic resonance. J Cardiovasc Magn Reson 2000; 2: 271-8.
- Grothues F, Moon JC, Bellenger NG, Smith GS, Klein HU, Pennell DJ. Interstudy reproducibility of right ventricular volumes, function, and mass with cardiovascular magnetic resonance. Am Heart J 2004; 147: 218-23.
- 40. Turnbull F. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. Lancet 2003; 362: 1527-35.
- Anker SD, Ponikowski P, Varney S, et al. Wasting as independent risk factor for mortality in chronic heart failure. Lancet 1997; 349: 1050-3.
- 42. Working Group on Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. Recommendations for exercise testing in chronic heart failure patients. Eur Heart J 2001: 22: 37-45.
- 43. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. N Engl J Med 1992; 327: 685-91.
- 44. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the Survival and Ventricular Enlargement Trial. The SAVE Investigators. N Engl J Med 1992; 327: 669-77.
- Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, et al. Effects on mortality by trandolapril after myocardial infarction. N Engl J Med 1995; 333: 1670-6.
- 46. Jong P, Yusuf S, Rousseau MF, et al. Effect of enalapril on 12-year survival and life expectancy in patients with left ventricular systolic dysfunction: a follow-up study. Lancet 2003; 361: 1843-8.
- 47. Flather M, Yusuf S, Kober L, et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from indi-

- vidual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Lancet 2000; 355: 1575-81.
- 48. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). N Engl J Med 1987; 316: 1429-35.
- 49. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. Lancet 1993; 342: 821-8.
- 50. Kaddoura S, Patel D, Parameshwar J, et al. Objective assessment of the response to treatment of severe heart failure using a 9-minute walk test on a patient-powered treadmill. J Card Fail 1996; 2: 133-9.
- Bayliss J, Norell M, Canepa-Anson R, Sutton G, Poole-Wilson P. Untreated heart failure: clinical and neuroen-docrine effects of introducing diuretics. Br Heart J 1987; 57: 17-22.
- 52. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. US Carvedilol Heart Failure Study Group. N Engl J Med 1996; 334: 1349-55.
- 53. Australia/New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. Randomised, placebo-controlled trial of carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischaemic heart disease. Lancet 1997; 349: 375-80.
- Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. N Engl J Med 2001; 344: 1651-8.
- CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. Lancet 1999; 353: 9-13.
- MERIT-HF Study Group. 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.
- 57. Effects of metoprolol CR in patients with ischemic and dilated cardiomyopathy: the randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction pilot study. Circulation 2000; 101: 378-84.
- 58. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, et al, for the SENIORS Investigators. 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: 215-25.
- Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRI-CORN randomised trial. Lancet 2001; 357: 1385-90.
- The Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial Investigators. A trial of the beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure. N Engl J Med 2001; 344: 1659-67.
- 61. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, et al. 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.
- 62. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. 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.
- Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. N Engl J Med 2003; 348: 1309-21.
- 64. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, et al, for the CHARM Investigators and Committees. 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.
- 65. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, et al, for the CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. Lancet 2003; 362: 759-66.
- 66. Maggioni AP, Anand I, Gottlieb SO, et al. Effects of valsartan on morbidity and mortality in patients with heart failure not receiving angiotensin-converting enzyme inhibitors. J Am Coll Cardiol 2002; 40: 1414-21.
- 67. Cohn JN, Tognoni G, for the Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. N Engl J Med 2001; 345: 1667-75.
- 68. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. N Engl J Med 2003; 349: 1893-906.
- 69. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, et al, for the CHARM Investigators and Committees. 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.
- Jong P, Demers C, McKelvie RS, et al. Angiotensin receptor blockers in heart failure: meta-analysis of randomized controlled trials. J Am Coll Cardiol 2002; 39: 463-70.
- Coletta AP, Cleland JG, Freemantle N, Loh H, Memon A, Clark AL. Clinical trials update from the European Society of Cardiology: CHARM, BASEL, EUROPA and ESTEEM. Eur J Heart Fail 2003; 5: 697-704.
- 72. Khand AU, Rankin AC, Kaye GC, et al. Systematic review of the management of atrial fibrillation in patients with heart failure. Eur Heart J 2000; 21: 614-32.
- 73. Khand AU, Rankin AC, Martin W, et al. Digoxin or carvedilol for the treatment of atrial fibrillation in patients with heart failure? (abstr) Heart 2000; 83: 30.
- 74. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, et al. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. N Engl J Med 2004; 351: 2049-57.
- 75. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. N Engl J Med 1986; 314: 1547-52.
- 76. Cohn JN, Ziesche S, Smith R, et al. Effect of the calcium antagonist felodipine as supplementary vasodilator therapy in patients with chronic heart failure treated with enalapril: V-HeFT III. Vasodilator-Heart Failure Trial (V-HeFT) Study Group. Circulation 1997; 96: 856-63.
- 77. Thackray S, Witte K, Clark AL, et al. Clinical trials update: OPTIME-CHF, PRAISE-2, ALL-HAT. Eur J Heart Fail 2000; 2: 209-12.
- 78. Follath F, Cleland JG, Just H, et al, for the Steering Committee and Investigators of the Levosimendan Infusion versus Dobutamine (LIDO) Study. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial. Lancet 2002; 360: 196-202.
- Cleland JG, Cowburn PJ, Falk RH. Should all patients with atrial fibrillation receive warfarin? Evidence from randomized clinical trials. Eur Heart J 1996; 17: 674-81.
- Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ 2002; 324: 71-86.
- 81. Cleland JG, Findlay I, Jafri S, et al. 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.
- 82. Teo KK, Yusuf S, Pfeffer M, et al. Effects of long-term treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitors in the presence or absence of aspirin: a systematic review. Lancet 2002; 360: 1037-43.
- 83. Cleland JG, Ghosh J, Freemantle N, et al. Clinical trials update and cumulative meta-analyses from the American College of Cardiology: WATCH, SCD-HeFT, DINAMIT, CASINO, INSPIRE, STRATUS-US, RIOLipids and cardiac resynchronisation therapy in heart failure. Eur J Heart Fail 2004; 6: 501-8.
- 84. 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.
- 85. Lopez-Sendon J, Swedberg K, McMurray J, et al. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. Eur Heart J 2004; 25: 1341-62.
- 86. Steinbeck G, Andresen D, Bach P, et al. A comparison of electrophysiologically guided antiarrhythmic drug therapy with beta-blocker therapy in patients with symptomatic, sustained ventricular tachyarrhythmias. N Engl J Med 1992; 327: 987-92.
- 87. Amiodarone Trials Meta-Analysis Investigators. Effect of prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial infarction and in congestive heart failure: meta-analysis of individual data from 6500 patients in randomised trials. Lancet 1997; 350: 1417-24.
- 88. Levy S, Breithardt G, Campbell RW, et al. Atrial fibrillation: current knowledge and recommendations for management. Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 1998; 19: 1294-320.
- 89. Singh SN, Fletcher RD, Fisher SG, et al. Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. N Engl J Med 1995; 333: 77-82.
- Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. N Engl J Med 2005; 352: 225-37.
- Linde C, Leclercq C, Rex S, et al. Long-term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: results from the Multisite Stimulation in Cardiomyopathy (MUSTIC) study. J Am Coll Cardiol 2002; 40: 111-8.
- Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. N Engl J Med 2002; 346: 1845-53.
- Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. N Engl J Med 2004; 350: 2140-50.
- Bradley DJ, Bradley EA, Baughman KL, et al. Cardiac resynchronization and death from progressive heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA 2003; 289: 730-40
- 95. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. 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.
- Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. N Engl J Med 2002; 346: 877-83.
- Kadish A, Dyer A, Daubert JP, et al. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. N Engl J Med 2004; 350: 2151-8.

- Jauhar S, Slotwiner DJ. The economics of ICDs. N Engl J Med 2004; 351: 2542-4.
- Nanthakumar K, Epstein AE, Kay GN, et al. Prophylactic implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients with left ventricular systolic dysfunction. A pooled analysis of 10 primary prevention trials. J Am Coll Cardiol 2004; 44: 2166-72.
- 100. Desai AS, Fang JC, Maisel WH, et al. Implantable defibrillators for the prevention of mortality in patients with nonischemic cardiomyopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA 2004; 292: 2874-9.
- 101. Salukhe TV, Dimopoulos K, Sutton R, et al. Life-years gained from defibrillator implantation: markedly nonlinear increase during 3 years of follow-up and its implications. Circulation 2004; 109: 1848-53.
- 102. Bennett LE, Keck BM, Hertz MI, Trulock EP, Taylor DO. Worldwide thoracic organ transplantation: a report from the UNOS/ISHLT international registry for thoracic organ transplantation. Clin Transpl 2001; 25-40.
- 103. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, et al. Long-term mechanical left ventricular assistance for end-stage heart failure. N Engl J Med 2001; 345: 1435-43.
- 104. Rimondini A, Cipolla CM, Della Bella P, et al. Hemofiltration as short term treatment for refractory congestive heart failure. Am J Med 1987; 83: 43-8.
- 105. Dormans TP, Huige RM, Gerlag PG. Chronic intermittent haemofiltration and haemodialysis in end stage chronic heart failure with oedema refractory to high dose frusemide. Heart 1996; 75: 349-51.
- 106. Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, et al. ACC/AHA/ESC 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 and Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation) Developed in Collaboration with the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Circulation 2001; 104: 2118-50.
- 107. Setaro JF, Zaret BL, Schulman DS, et al. 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.
- 108. Bonow RO, Dilsizian V, Rosing DR, et al. Verapamil-induced improvement in left ventricular diastolic filling and increased exercise tolerance in patients with hypertrophic cardiomyopathy: short- and long-term effects. Circulation 1985; 72: 853-64.
- 109. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al, for the CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. Lancet 2003; 362: 777-81.
- 110. The Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. N Engl J Med 1997; 337: 1576-83.
- 111. 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.
- 112. Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, et al. Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2001; 22: 1374-450.

- 113. Torp-Pedersen C, Moller M, Bloch-Thomsen PE, et al. 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.
- 114. Rich MW. Heart failure disease management: a critical review. J Card Fail 1999; 5: 64-75.
- 115. McAlister FA, Lawson FM, Teo KK, et al. Randomised trials of secondary prevention programmes in coronary heart disease: systematic review. BMJ 2001; 323: 957-62.
- 116. Stewart S, Pearson S, Horowitz JD. Effects of a home-based intervention among patients with congestive heart failure discharged from acute hospital care. Arch Intern Med 1998; 158: 1067-72.
- 117. 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.
- 118. Stromberg A. 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.
- 119. Weinberger M, Oddone EZ, Henderson WG. Does increased access to primary care reduce hospital readmissions? Veterans Affairs Cooperative Study Group on Primary Care and Hospital Readmission. N Engl J Med 1996; 334: 1441-7.
- 120. Jaarsma T, Halfens R, Huijer Abu-Saad H, et al. Effects of education and support on self-care and resource utilization in patients with heart failure. Eur Heart J 1999; 20: 673-82.
- 121. Ekman I, Andersson B, Ehnfors M, et al. Feasibility of a nurse-monitored, outpatient-care programme for elderly patients with moderate-to-severe, chronic heart failure. Eur Heart J 1998; 19: 1254-60.
- 122. McAlister FA, Stewart S, Ferrua S, et al. 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.
- 123. Nohria A, Tsang SW, Fang JC, et al. Clinical assessment identifies hemodynamic profiles that predict outcomes in patients admitted with heart failure. J Am Coll Cardiol 2003; 41: 1797-804.
- 124. Kearney MT, Fox KA, Lee AJ, et al. Predicting death due to progressive heart failure in patients with mild-to-moderate chronic heart failure. J Am Coll Cardiol 2002; 40: 1801-8.
- 125. Pulignano G, Del Sindaco D, Tavazzi L, et al, for the IN-CHF Investigators. Clinical features and outcomes of elderly outpatients with heart failure followed up in hospital cardiology units: data from a large nationwide cardiology database (IN-CHF Registry). Am Heart J 2002; 143: 45-55.
- 126. Yancy CW. Does race matter in heart failure? Am Heart J 2003; 146: 203-6.
- 127. Baldasseroni S, Opasich C, Gorini M, et al, for the Italian Network on Congestive Heart Failure Investigators. Left bundle-branch block is associated with increased 1-year sudden and total mortality rate in 5517 outpatients with congestive heart failure: a report from the Italian network on congestive heart failure. Am Heart J 2002; 143: 398-405.
- 128. Mancini DM, Eisen H, Kussmaul W, et al. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. Circulation 1991; 83: 778-86.
- 129. Opasich C, Pinna GD, Bobbio M, et al. Peak exercise oxygen consumption in chronic heart failure: toward efficient use in the individual patient. J Am Coll Cardiol 1998; 31:
- 130. Vrtovec B, Delgado R, Zewail A, Thomas CD, Richartz

- BM, Radovancevic B. Prolonged QTc interval and high B-type natriuretic peptide levels together predict mortality in patients with advanced heart failure. Circulation 2003; 107: 1764-9.
- 131. Cintron G, Johnson G, Francis G, Cobb F, Cohn JN. Prognostic significance of serial changes in left ventricular ejection fraction in patients with congestive heart failure. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. Circulation 1993; 87 (Suppl): VI17-VI23.
- 132. Lewis EF, Moye LA, Rouleau JL, et al, for the CARE Study. Predictors of late development of heart failure in stable survivors of myocardial infarction: the CARE study. J Am Coll Cardiol 2003; 42: 1446-53.
- 133. Hohnloser SH, Klingenheben T, Bloomfield D, Dabbous O, Cohen RJ. Usefulness of microvolt T-wave alternans for prediction of ventricular tachyarrhythmic events in patients with dilated cardiomyopathy: results from a prospective observational study. J Am Coll Cardiol 2003; 41: 2220-4.
- 134. Felker GM, Shaw LK, O'Connor CM. A standardized definition of ischemic cardiomyopathy for use in clinical research. J Am Coll Cardiol 2002; 39: 210-8.
- 135. Nolan J, Batin PD, Andrews R, et al. Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure: results of the United Kingdom heart failure evaluation and assessment of risk trial (UK-heart). Circulation 1998; 98: 1510-6.
- 136. La Rovere MT, Pinna GD, Maestri R, et al. Short-term heart rate variability strongly predicts sudden cardiac death in chronic heart failure patients. Circulation 2003; 107: 565-70.
- 137. Corra U, Mezzani A, Bosimini E, Scapellato F, Imparato A, Giannuzzi P. Ventilatory response to exercise improves risk stratification in patients with chronic heart failure and intermediate functional capacity. Am Heart J 2002; 143: 418-26.
- 138. Cohn JN, Johnson GR, Shabetai R, et al. Ejection fraction, peak exercise oxygen consumption, cardiothoracic ratio, ventricular arrhythmias, and plasma norepinephrine as determinants of prognosis in heart failure. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. Circulation 1993; 87 (Suppl): VI5-VI16.
- 139. Swedberg K, Eneroth P, Kjekshus J, Wilhelmsen L. Hormones regulating cardiovascular function in patients with severe congestive heart failure and their relation to mortality. CONSENSUS Trial Study Group. Circulation 1990; 82: 1730-6.
- 140. St John Sutton M, Lee D, Rouleau JL, et al. Left ventricular remodeling and ventricular arrhythmias after myocardial infarction. Circulation 2003; 107: 2577-82.
- 141. Koelling TM, Aaronson KD, Cody RJ, et al. Prognostic significance of mitral regurgitation and tricuspid regurgitation in patients with left ventricular systolic dysfunction. Am Heart J 2002; 144: 524-9.
- 142. Dries DL, Sweitzer NK, Drazner MH, Stevenson LW, Gersh BJ. Prognostic impact of diabetes mellitus in patients with heart failure according to the etiology of left ventricular systolic dysfunction. J Am Coll Cardiol 2001; 38: 421-8.
- 143. Gustafsson F, Torp-Pedersen C, Brendorp B, et al. Longterm survival in patients hospitalized with congestive heart failure: relation to preserved and reduced left ventricular systolic function. Eur Heart J 2003; 24: 863-70.
- 144. Bittner V, Weiner DH, Yusuf S, et al. Prediction of mortality and morbidity with a 6-minute walk test in patients with left ventricular dysfunction. SOLVD Investigators. JAMA 1993; 270: 1702-7.
- 145. Opasich C, Pinna GD, Mazza A, et al. Reproducibility of the six minute walking test in patients with chronic congestive heart failure: practical implications. Am J Cardiol 1998; 81: 1497-500.
- 146. Gronda E, Mangiavacchi M, Frigerio M, et al. Determina-

- tion of candidacy for mechanical circulatory support: importance of clinical indices. J Heart Lung Transplant 2000; 19: S83-S88.
- 147. Anker SD, Negassa A, Coats AJ, et al. 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.
- 148. Aaronson KD, Schwartz JS, Chen TM, et al. Development and prospective validation of a clinical index to predict survival in ambulatory patients referred for cardiac transplant evaluation. Circulation 1997; 95: 2660-7.
- 149. Dries DL, Exner DV, Domanski MJ, et al. The prognostic implications of renal insufficiency in asymptomatic and symptomatic patients with left ventricular systolic dysfunction. J Am Coll Cardiol 2000; 35: 681-9.
- 150. Ponikowski P, Francis DP, Piepoli MF, et al. Enhanced ventilatory response to exercise in patients with chronic heart failure and preserved exercise tolerance: marker of abnormal cardiorespiratory reflex control and predictor of poor prognosis. Circulation 2001; 103: 967-72.
- 151. Leite JJ, Mansur AJ, de Freitas HF, et al. Periodic breathing during incremental exercise predicts mortality in patients with chronic heart failure evaluated for cardiac transplantation. J Am Coll Cardiol 2003; 41: 2175-81.
- 152. Pozzoli M, Traversi E, Cioffi G, Stenner R, Sanarico M, Tavazzi L. Loading manipulations improve the prognostic value of Doppler evaluation of mitral flow in patients with chronic heart failure. Circulation 1997; 95: 1222-30.
- 153. Pinamonti B, Zecchin M, Di Lenarda A, Gregori D, Sinagra G, Camerini F. Persistence of restrictive left ventricular filling pattern in dilated cardiomyopathy: an ominous prognostic sign. J Am Coll Cardiol 1997; 29: 604-12.
- 154. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, MacLellan WR, Borenstein J. Anemia is associated with worse symptoms, greater impairment in functional capacity and a significant increase in mortality in patients with advanced heart failure. J Am Coll Cardiol 2002; 39: 1780-6.
- 155. Ghio S, Gavazzi A, Campana C, et al. Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. J Am Coll Cardiol 2001; 37: 183-8.
- 156. Polak JF, Holman BL, Wynne J, Colucci WS. Right ventricular ejection fraction: an indicator of increased mortality in patients with congestive heart failure associated with coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 1983; 2: 217-24.
- 157. Ammann P, Maggiorini M, Bertel O, et al. Troponin as a risk factor for mortality in critically ill patients without acute coronary syndromes. J Am Coll Cardiol 2003; 41: 2004-9.
- 158. Petrie MC, McMurray JV. It cannot be cardiac failure because the heart is not enlarged on the chest X-ray. Eur J Heart Fail 2003; 5: 117-9.
- 159. Anker SD, Doehner W, Rauchhaus M, et al. Uric acid and survival in chronic heart failure: validation and application in metabolic, functional, and hemodynamic staging. Circulation 2003; 107: 1991-7.
- 160. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, 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.
- 161. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. N Engl J Med 1991; 325: 293-302.
- 162. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, et al. 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.

- 163. Murdoch DR, McDonagh TA, Farmer R, Morton JJ, McMurray JJ, Dargie HJ. ADEPT: Addition of the AT1 receptor antagonist eprosartan to ACE-inhibitor therapy in chronic heart failure trial: hemodynamic and neurohormonal effects. Am Heart J 2001; 141: 800-7.
- 164. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial - the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. Lancet 2000; 355: 1582-7.
- 165. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. Lancet 2002; 359: 995-1003.
- 166. Tonkon M. A study of the efficacy and safety of irbesartan in combination with conventional therapy, including ACE-inhibitors, in heart failure. Irbesartan Heart Failure Group. Int J Clin Pract 2000; 54: 11-4.
- 167. Dunselman PH, for the Replacement of Angiotensin Converting Enzyme Inhibition (REPLACE) Investigators. Effects of the replacement of the angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril by the angiotensin II receptor blocker telmisartan in patients with congestive heart failure. Int J Cardiol 2001; 77: 131-8.
- 168. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. N Engl J Med 2005; 352: 1539-49.