

Insufficienza cardiaca avanzata: le opzioni terapeutiche. L'opinione del cardiologo clinico

Gian Piero Perna, Domenico Gabrielli, Alessandra Moraca, Pietro Scipione

Divisione di Cardiologia, Ospedale Cardiologico G.M. Lancisi, Ancona

(Ital Heart J 2002; 3 (Suppl 6): 59S-64S)

© 2002 CEPI Srl

Per la corrispondenza:

Dr. Gian Piero Perna

Divisione di Cardiologia
Ospedale Cardiologico
G.M. Lancisi
Via Baccarani, 6
60100 Ancona

Introduzione

L'insufficienza cardiaca (IC) rappresenta attualmente un importante problema di salute pubblica, con elevato peso economico e sociale, perché:

- a) tra le cardiopatie croniche l'IC è l'unica che ha mostrato un costante incremento negli ultimi 10 anni;
- b) la prevalenza di IC è elevata (tra il 3 e il 20% sotto i 65 anni, fino a 100 casi per 1000 abitanti di età > 65 anni);
- c) l'incidenza di nuovi casi di IC è anch'essa elevata, essendo stimata tra 1 e 5% per anno; raddoppia per ogni decade di età sopra i 45 anni ed è > 20% per anno dopo i 65 anni;
- d) l'età media della popolazione è in progressivo aumento, per cui è logico attendersi un ulteriore incremento dell'incidenza e della prevalenza di scompenso cardiaco per i prossimi anni, anche per l'aumentata prevalenza di condizioni "predisponenti" quali il diabete, l'ipertensione arteriosa, la malattia coronarica;
- e) mortalità, morbilità e inabilità lavorativa per IC, nonostante i progressi terapeutici, rimangono particolarmente elevate;
- f) il trattamento terapeutico è "a lungo termine", e nella stragrande maggioranza dei casi in forma di "polypharmacy", con necessità di sorveglianza clinico-strumentale periodica;
- g) l'IC è frequentemente causa di ospedalizzazioni, e le riospedalizzazioni – anche "ripetute" – costituiscono un'importante quota dell'assorbimento di risorse condizionata da questa patologia.

Gli stadi funzionali di maggiore gravità, convenzionalmente riuniti nel termine "IC

avanzata" (Tab. I), sono caratterizzati dall'"esasperazione" delle problematiche medico-assistenziali precedentemente descritte, perché in essi:

- è necessario intensificare il trattamento farmacologico per la gravità della sintomatologia, e talora si verifica "dipendenza" dai trattamenti infusionali (IC refrattaria);
- la prognosi è più sfavorevole (mortalità tra il 18 e il 40% a 1 anno);
- è indispensabile intensificare la sorveglianza clinico-strumentale;
- il grado di inabilità diventa "permanente";
- le riospedalizzazioni diventano sempre più numerose;
- il miglioramento della sopravvivenza in terapia medica per i pazienti con IC "selezionata" pazienti con IC avanzata, in genere anziani con comorbidità, con opzioni terapeutiche limitate, e la prevalenza di IC avanzata è da prevedere per il futuro in sicura espansione.

Ovviamente la frequenza di IC avanzata varia nelle diverse casistiche, in dipendenza della composizione delle stesse.

Nello studio EPICAL¹ l'incidenza di IC avanzata era di 225 casi per milione in una popolazione di età compresa tra 20 e 80 anni, con un minimo di 6 per milione nelle donne < 30 anni e di 1480 per milione nei maschi tra 70 e 80 anni, con una prevalenza generale di 313 casi per milione di abitanti. La popolazione totale dello studio era di 499 pazienti su un totale di 2576 soggetti esaminati.

In Italia si calcola che i pazienti con IC avanzata siano tra 25 000 e 50 000, ma non esistono studi di popolazione che siano in grado di stabilire la reale "entità" del problema.

Tabella I. Criteri di definizione dell'insufficienza cardiaca avanzata (secondo protocollo G.M. Lancisi).

Criteri maggiori

- Frazione di eiezione ventricolare sinistra a riposo < 30%
- Classe NYHA III o IV
- Consumo di ossigeno di picco < 14 ml/kg/min
- Test del cammino dei 6 min < 300 m
- HF score > 9

Criteri addizionali

- Terapia standard da almeno 3 mesi (ACE-inibitori, digitale, diuretici)
- Noradrenalina plasmatica > 900 pg/ml
- Pressione sistolica polmonare aumentata
- Iponatriemia
- Insufficienza renale
- Iperbilirubinemia

Nella casistica del nostro Dipartimento i rilievi statistici sono limitati dal fatto che vengono usualmente ricoverati prevalentemente pazienti con IC avanzata, che costituiscono il 64% dei pazienti con IC da noi osservati, su una popolazione di 2785 casi nel periodo 2001-2002.

Obiettivi del trattamento nel paziente con insufficienza cardiaca avanzata

Questa popolazione di pazienti richiede un trattamento che:

- migliori, innanzitutto, la qualità di vita, riducendo i sintomi e le ospedalizzazioni, minimizzando – se possibile – gli effetti collaterali del trattamento;
- migliori la prognosi, riducendo la progressione della malattia e la mortalità.

Per quanto nell'IC avanzata l'obiettivo di ridurre la mortalità diventi meno pressante rispetto alle classi caratterizzate da minore compromissione funzionale, vanno comunque privilegiati i regimi terapeutici in grado di migliorare sia la sopravvivenza che i sintomi, o con effetto neutro sulla mortalità in presenza di documentata efficacia sulla riduzione dei sintomi e delle ospedalizzazioni.

Fisiopatologia dell'insufficienza cardiaca avanzata come guida al trattamento

Diverse sono le variazioni fisiopatologiche alla base del progressivo deterioramento della funzione contrattile, tra loro spesso strettamente correlate:

- rimodellamento (dilatazione ventricolare, ipertrofia inappropriata, fibrosi);
- danno da radicali liberi (che nei pazienti con eziologia ischemica è amplificato dai fenomeni di ischemia/stunning/ibernazione);
- alterata espressione genica delle proteine contrattili;
- deplezione dei substrati energetici e ridotta funzione mitocondriale;

- apoptosi e miocitolisi, con progressiva riduzione delle cellule contrattili;
- down-regulation dei beta-recettori e anomalie della sensibilità agli ioni calcio;
- rimodellamento vascolare e disfunzione endoteliale;
- attivazione dei sistemi neuroumorali ed autocrino-paracrini;
- aumento dei livelli plasmatici di endotelina;
- attivazione del sistema delle citochine (fattore di necrosi tumorale-TNF, interleuchina-6);
- modificazioni delle condizioni di carico del ventricolo sinistro (aumento dell'impedenza per aumento delle resistenze periferiche) e del ventricolo destro (aumento della pressione arteriosa polmonare);
- patologia del microcircolo coronarico;
- ricorrenza di eventi ischemici;
- aritmie.

Le opzioni terapeutiche dovranno essere convogliate, per quanto possibile, alla definizione delle condizioni che possono aver causato instabilizzazione (temporanea) e/o progressione della sindrome clinica (persistente), e ovviamente al loro trattamento.

Le opzioni farmacologiche

La ricerca di nuove classi farmacologiche e/o di nuove modalità di trattamento è stata sostanzialmente motivata dalla necessità di migliorare l'outcome dei pazienti con IC "oltre" il trattamento convenzionale. Partendo dalle basi fisiopatologiche appena delineate, le strategie di trattamento si sono sostanzialmente sviluppate attraverso tre linee principali di intervento:

- modulazione "completa" dei sistemi adrenergico e renina-angiotensina-aldosterone, tesa a limitare gli effetti citotossici e pro-proliferativi dell'angiotensina II e delle catecolamine, riducendo nel contempo le recidive ischemiche e le aritmie;
- miglioramento "strutturale" del ventricolo sinistro attraverso l'impiego di vasodilatatori "ideali" capaci – senza determinare attivazione neuroumorale – di ridurre il postcarico e il precarico, migliorare il flusso coronarico e periferico, ridurre la pressione polmonare, contrastare il rimodellamento vascolare e miocardico;
- antagonismo dei sistemi neuroumorali che, "a valle" dei sistemi adrenergico e renina-angiotensina-aldosterone, giocano un ruolo nella progressione del danno contrattile, quali l'endotelina, le citochine proinfiammatorie (TNF- α e interleuchina-6) e l'endopeptidasi neutra 24.11 o NEP (responsabile del metabolismo del peptide natriuretico atriale-ANP).

La strategia di modulazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone e del sistema adrenergico ha prodotto sicuramente i risultati migliori.

L'associazione alla terapia tradizionale – incentrata sugli ACE-inibitori – dei betabloccanti, e in particolare del carvedilolo, ha prodotto numerose prove di efficacia: miglioramento della sopravvivenza anche nelle

classi funzionali “avanzate (COPERNICUS)², riduzione delle ospedalizzazioni. Non altrettanto evidenti sono stati i risultati della modulazione “sequenziale” del sistema renina-angiotensina-aldosterone con l'associazione alla terapia standard degli inibitori dei recettori AT₁ dell'angiotensina II: lo studio Val-HeFT³ ha dimostrato che l'associazione è sicura, che produce una riduzione di eventi “soft” e in particolare di riospedalizzazioni ma non un significativo miglioramento della mortalità, che gli effetti sulla mortalità tendono ad essere negativi nei pazienti trattati contemporaneamente con beta-bloccanti, ACE-inibitori e sartanico.

Sicura ed efficace sia sui sintomi che sulla sopravvivenza è risultata nelle classi funzionali NYHA avanzate l'implementazione del trattamento medico con l'antagonismo dell'aldosterone (RALES)⁴: lo spironolattone aggiunto alla terapia tradizionale riduce sia la mortalità da scompenso cardiaco ingravescente sia la mortalità aritmica/improvvisa (rispettivamente del 28.8 e 25.5%).

La strategia di ricerca del miglioramento strutturale del ventricolo sinistro con l'impiego di vasodilatatori “ideali” ha prodotto risultati abbastanza scoraggianti: i vasodilatatori impiegati sono stati soprattutto calcioantagonisti (amlodipina nel PRAISE I⁵, mibefradil nel MACH-1⁶, felodipina nel V-HeFT III⁷), con evidenza di effetto al più neutro sulla sopravvivenza, che consente il loro ipotetico impiego solo per il trattamento di alcune condizioni particolari quali l'angina e l'ipertensione resistente al trattamento convenzionale. Nelle riacutizzazioni/instabilizzazioni alcuni vasodilatatori (nesiritide, VMAC trial⁸) si sono dimostrati efficaci sul miglioramento clinico a breve termine.

La strategia di impiego in associazione alla terapia standard di antagonisti dell'endotelina, dell'endopeptidasi e delle citochine (in particolare del TNF) ha destato vivo interesse nella classe medica e nel mondo scientifico, vista l'area di novità esplorata. Peraltro i risultati sono stati talora abbastanza frustranti. Sinteticamente:

- inibitori del TNF- α . Nonostante i livelli plasmatici di questa citochina siano strettamente legati alla prognosi, risultando aumentati nei sottogruppi a più elevata mortalità e in particolare in quelli con cachessia, l'impiego degli antagonisti specifici non si è mostrato utile per aumentare la sopravvivenza nei pazienti con IC. Lo studio RENEWAL (le cui parti costitutive erano il RECOVER in Europa e il RENAISSANCE negli Stati Uniti, e in cui è stato studiato l'etanercept)² è stato interrotto per “inutilità”, dopo che un'analisi *ad interim* aveva dimostrato l'impossibilità ad evidenziare differenze tra etanercept e placebo stante l'elevato numero di eventi rilevato in entrambi i gruppi in cui erano stati divisi i 1500 pazienti randomizzati. Questi risultati sconfortanti sulla mortalità discordano dai risultati ottenuti con l'etanercept nel migliorare la funzione ventricolare sinistra e lo stato funzionale dei pazienti in trial precedenti;

- inibitori dell'endopeptidasi. Tra i farmaci capaci di inibire l'endopeptidasi neutra 24.11 – enzima deputato al metabolismo dei peptidi vasodilatatori e natriuretici

endogeni (ANP, peptide natriuretico cerebrale, adrenomodullina, bradichinine) – e quindi capaci di replicare gli effetti natriuretici, emodinamici e renali dell'ANP (candoxatril, ecadotril, omapatrilat) solo l'omapatrilat sembra poter rispondere alle potenzialità che questa classe di farmaci può esprimere. L'omapatrilat, che inibisce contemporaneamente l'endopeptidasi e l'enzima di conversione, oltre ai risultati incoraggianti degli studi pre-clinici, ha mostrato nello studio IMPRESS⁹ di essere efficace almeno quanto il lisinopril nell'aumentare la capacità di esercizio, di essere altrettanto ben tollerato, con un trend favorevole nel numero di effetti collaterali avversi cardiovascolari e un trend favorevole, rispetto al lisinopril, per l'endpoint secondario combinato morte + ospedalizzazioni per peggioramento dello scompenso. Peraltro il disegno dello studio, con valutazione a breve termine (12 e 24 settimane), per un numero di pazienti modesto (n = 573) e distribuiti nelle classi funzionali II-IV con un range di severità della disfunzione contrattile variabile, non consente conclusioni definitive. Inoltre l'endpoint morte + ospedalizzazioni, oltre che combinato, costituiva anche l'endpoint secondario dello studio, mentre l'endpoint primario era la capacità funzionale (che non era significativamente modificata dal trattamento!), e la storia dei trial ci ha già insegnato come sia da evitare la tentazione di trarre conclusioni da studi con numerosità non adeguata e non disegnati per rispondere al quesito che ci si pone. Il più recente trial OVERTURE¹⁰, in cui l'omapatrilat è stato studiato vs enalapril, non ha mostrato differenze tra i due farmaci riguardo a sopravvivenza, ritardo della progressione dell'IC, miglioramento dei sintomi e dello stato clinico;

- inibitori dell'endotelina. Gli inibitori dell'endotelina sono una classe di farmaci molto promettente, in grado di bloccare in maniera non selettiva i recettori ET_A e ET_B. I principali componenti di questa nuova classe farmacologica sono il bosentan, attivo per via orale, il tezosentan, attivo per via endovenosa, l'enrasentan, attivo per via orale. Tutti questi farmaci, in fase preclinica, si sono dimostrati efficaci nel migliorare la funzione ventricolare sinistra, ridurre la pressione polmonare, migliorare i parametri emodinamici e la sintomatologia. Nello studio RITZ-2², in cui sono stati inclusi 184 pazienti con scompenso cardiaco in classe funzionale III e IV, indice cardiaco < 2.5 l/min/m² e pressione capillare polmonare di incuneamento > 15 mmHg, il tezosentan ha migliorato i parametri emodinamici, lo stato funzionale e il tempo per lo sviluppo di peggioramento dello scompenso cardiaco, con effetti tendenzialmente migliori alle basse dosi (50 mg/ora) in termini di profilo degli effetti indesiderati rispetto alle dosi più elevate (100 mg/ora). Nello studio ENCOR¹¹ l'enrasentan, attivo per via orale, in 419 pazienti in classe NYHA II-III già trattati con terapia convenzionale, rispetto al trattamento con ACE-inibitore ad alta dose, determinava una maggiore tendenza alla sospensione per eventi avversi (21.2 vs 8.3%) e un trend verso maggiore mortalità. Analoghi risultati sono stati rilevati con il bosentan nel trial

REACH-1¹², sospeso precocemente per eccesso di epatotossicità nel gruppo trattato. Tuttavia, considerato il minor numero di ospedalizzazioni (-40%) e il miglior stato funzionale a 6 mesi nel gruppo trattato, e considerato soprattutto il minor numero di effetti collaterali alle dosi più basse, due nuovi trial con il bosentan sono stati pianificati e sono in corso (ENABLE-1 e ENABLE-2), utilizzando dosi minori del farmaco. Infine un recente trial (BREATHE-1)¹³ in 213 pazienti con ipertensione polmonare in classe NYHA III ha dimostrato un significativo miglioramento funzionale a fronte di un numero accettabile (14%) di reazioni epatotossiche.

Nuove classi farmacologiche od ottimizzazione dei dosaggi dei farmaci tradizionali?

Gli inibitori delle citochine, gli inibitori delle endopeptidasi e gli stessi inibitori dell'endotelina non migliorano la prognosi dell'IC: la mortalità viene per lo più non significativamente influenzata, e per alcune molecole si può verificare addirittura un trend negativo. Allo stato attuale, pertanto, non vi è alcuna giustificazione clinica al loro impiego quando l'obiettivo sia la riduzione della mortalità e della progressione della disfunzione contrattile.

L'antagonismo delle citochine e delle endoteline, utilizzato come strategia di trattamento integrativa della terapia tradizionale incentrata su ACE-inibitore, migliora il rimodellamento del ventricolo sinistro e la contrattilità, ma non la mortalità, che anzi può essere influenzata sfavorevolmente in alcuni casi. Questo interessante dato potrebbe indurre ad alcune riflessioni:

- le citochine proinfiammatorie sono un indicatore di rischio nell'IC, in particolare nelle forme avanzate caratterizzate da cachessia, e hanno sicuramente un ruolo fisiopatologico nel determinare la progressione della disfunzione contrattile, ma non costituiscono un target del trattamento;
- l'ipotesi che vadano trattati solo i pazienti in cui TNF e interleuchina-6 rimangono elevati dopo il trattamento standard va testata, perché è ben noto che tali citochine possono ridursi significativamente dopo trattamento standard ottimizzato;
- i meccanismi di morte/aggravamento non poggiano in maniera esclusiva sul rimodellamento ventricolare e sulle anomalie emodinamiche. Recentemente la rianalisi dello studio ATLAS¹⁴ ha fatto emergere con chiarezza che gli eventi maggiori determinati dalla progressione della malattia sono correlati all'ischemia e alle aritmie;
- l'incremento di contrattilità e l'effetto favorevole sul rimodellamento ventricolare sinistro si associano a effetti positivi sulla mortalità solo quando ottenuti attraverso la modulazione del segnale adrenergico, e non quando ottenuti attraverso vie diverse (aumento dell'inotropismo, antagonismo delle citochine, somministrazione di vasodilatatori);

• è verosimile che gli effetti favorevoli sulla mortalità ottenuti con la modulazione neuroadrenergica, anche quando viene usato il solo ACE-inibitore ad alta dose, poggia soprattutto sulla prevenzione degli eventi ischemici per l'antagonismo dei sistemi adrenergico e renina-angiotensina-aldosterone ma anche per un effetto protettivo diretto esercitato a livello vascolare, in particolare dall'ACE-inibitore.

La strategia di modulazione del segnale adrenergico con ACE-inibitori e betabloccanti migliora la prognosi in tutte le classi funzionali. Pertanto il punto cruciale nel trattamento dell'IC al momento attuale è quello di ottimizzare il trattamento e le dosi dei farmaci ACE-inibitori e betabloccanti, perché il beneficio netto di tali trattamenti è strettamente dipendente dal raggiungimento delle dosi target.

L'ottimizzazione della terapia deve prevedere alcuni punti di rilievo:

- a) raggiungimento delle dosi target di ACE-inibitore;
- b) implementazione del betablocco in tutti i pazienti in cui non sia controindicato (a tutt'oggi circa il 20% dei pazienti è trattato con betabloccanti in Italia, intorno al 30% in Europa e negli Stati Uniti);
- c) "up-titration" del betabloccante allo scopo di raggiungere le dosi target;
- d) stabilizzazione clinica per poter attuare il trattamento con carvedilolo in aggiunta alla terapia standard allo scopo di migliorare la prognosi; se il controllo dei sintomi, come di solito accade, non è ottimale, è giustificato l'impiego di altri farmaci per il miglioramento delle condizioni funzionali (aumento della terapia diuretica, cicli brevi di inotropi e.v. per il trattamento circoscritto nel tempo delle instabilizzazioni);
- e) nei pazienti che non tollerano il betabloccante, associazione all'ACE-inibitore del sartanico allo scopo di ottimizzare la modulazione neuroadrenergica e ridurre le ospedalizzazioni;
- f) impiego dello spironolattone;
- g) in pazienti selezionati accuratamente (pazienti con IC refrattaria, non candidabili al trapianto, con frequenti ospedalizzazioni e pessima qualità di vita, non candidati idonei ad altri presidi terapeutici), infusione intermittente di inotropi, che nella nostra esperienza ha ridotto le ospedalizzazioni e migliorato la qualità di vita in pazienti "no hope, no option" purché attentamente, senza eccessivo aumento della mortalità rispetto alle attese e ai soggetti di analoghe caratteristiche, non trattati con inotropi per impossibilità di condurre adeguatamente il trattamento stesso.

Le opzioni non farmacologiche

L'ultrafiltrazione. Questo strumento per eliminare selettivamente la congestione dal comparto extravascolare, rispettando l'equilibrio elettrolitico e con impatto favorevole sull'assetto neuromorale, sul profilo emodinamico e sulle citochine proinfiammatorie, risulta effi-

cace sui sintomi, di gestione non universalmente semplice, con limitazioni dell'efficacia costituite dalla sua spesso tardiva applicazione e dai non infrequenti errori nel bilancio della volemia e degli elettroliti.

Il trattamento elettrico. Molti dei pazienti con scompenso cardiaco avanzato presentano anomalie del sistema di conduzione (blocco atrioventricolare di I grado, blocco di branca sinistro) che determinano un'anormale depolarizzazione elettrica, dissincronia ventricolare, anormale movimento del setto interventricolare e riduzione della contrattilità, riduzione dei tempi di riempimento diastolico e prolungamento della durata del rigurgito mitralico, con significativo svantaggio per la meccanica del cuore disfunzionante. Inoltre il ritardo elettromeccanico correla anche negativamente con la sopravvivenza.

La stimolazione multisito, recentemente introdotta nella pratica clinica:

- consente di correggere e/o ottimizzare il ritardo di conduzione atrioventricolare, ovviando alla perdita di sincronia atrioventricolare, e migliora pertanto la funzione di riempimento diastolico con effetti positivi sull'emodinamica e sulla funzione sistolica;
- ripristina la sincronia di attivazione tra la porzione settole e laterale sinistra con vantaggiose ripercussioni in termini di efficienza meccanica (aumento della frazione di eiezione ventricolare sinistra, riduzione dell'insufficienza mitralica, possibile rimodellamento ventricolare sinistro "inverso" con riduzione della massa ventricolare sinistra);
- se associata a back-up del cardiovertitore-defibrillatore impiantabile ovvia alle potenziali aritmie fatali che possono verificarsi in questi pazienti.

Per quanto non tutti i pazienti con IC avanzata siano buoni candidati a questo tipo di trattamento (Tab. II), e per quanto risulti ancora difficile stabilire i criteri *a priori* che identificano i "responders", la stimolazione multisito appare efficace in questi pazienti in termini di miglioramento dei sintomi e della qualità di vita, di capacità funzionale e di funzione contrattile. Gli effetti sulla sopravvivenza non sono ancora noti, e saranno disponibili quando saranno completati i trial in corso disegnati con questa finalità. Alcuni autori hanno ipotizzato un potenziale ruolo negativo sulla sopravvivenza sulla base degli effetti positivi sulla contrattilità, in analogia a quanto osservato con gli inotropi. Tuttavia un incremento della contrattilità ottenuto non a spese di un aumento del consumo di ossigeno miocardico, come ci insegnano i dati del V-HeFT II¹⁵, non si accompagna a una riduzione di sopravvivenza.

Nostri dati preliminari indicano che nei soggetti sottoposti a pacing biventricolare il profilo neuromorale viene influenzato positivamente dal trattamento¹⁶. Nella nostra esperienza, che attualmente ammonta a 46 casi, il trattamento con stimolazione multisito in pazienti con IC avanzata ha determinato nel periodo di follow-up: a) mortalità "contenuta"; b) complicanze non mortali legate all'impianto anch'esse modeste; c) miglio-

Tabella II. Indicazioni alla stimolazione multisito (secondo protocollo G.M. Lancisi).

Insufficienza cardiaca avanzata con:

- classe NYHA III-IV
- frazione di eiezione ventricolare sinistra < 30%
- diametro telediastolico ventricolare sinistro > 60 mm
- test del cammino dei 6 min < 300 m
- stabilità clinica ai fini dell'impianto

Morfologia del QRS a blocco di branca sinistro con durata del QRS > 120-150 ms e/o asincronia documentata all'eco bidimensionale con ritardo meccanico interventricolare-ritardo di pre-eiezione aortico-ritardo di attivazione della parete posterolaterale del ventricolo sinistro

Terapia ottimizzata da almeno 3 mesi

Assenza di patologie concomitanti a prognosi infausta a breve termine

ramento significativo della classe funzionale NYHA; d) miglioramento della frazione di eiezione ventricolare sinistra e degli indici funzionali del ventricolo sinistro; e) aumento della capacità di esercizio espressa dalla distanza percorsa al test del cammino dei 6 min; f) riduzione dell'HF score; g) miglioramento della qualità di vita; h) riduzione della posologia dei diuretici; i) ottimizzazione della terapia con implementazione di beta-bloccanti in una maggiore percentuale di pazienti; l) riduzione significativa delle ospedalizzazioni; m) non variazioni degli accessi ambulatoriali, nonostante la necessità di controlli del sistema di elettrostimolazione.

Conclusioni

Nonostante la ricerca continua di nuove opzioni e strategie terapeutiche, il trattamento dell'IC avanzata non si è modificato sostanzialmente negli ultimi anni, rimanendo incentrato sulla terapia standard integrata dai betabloccanti e dallo spironolattone^{17,18}. Le fasi di aggravamento e instabilizzazione possono essere ben gestite con terapia inotropica, che solo nei pazienti con IC refrattaria può essere un'opzione non solo a breve termine. Le nuove classi farmacologiche, efficaci sui sintomi e sui parametri emodinamici, non apportano significativi benefici prognostici, possono essere usate per i trattamenti a breve termine, ma non è chiaro a tutt'oggi quale possa essere il loro ruolo in futuro. Per il bosentan è possibile ipotizzare un ruolo nel trattamento dell'ipertensione polmonare.

La stimolazione biventricolare nei pazienti con documentata desincronizzazione è efficace nel migliorare l'emodinamica ed i sintomi, anche se non è ancora definito l'impatto sulla prognosi di questa modalità di trattamento¹⁹. I miglioramenti tecnologici, l'aumentata esperienza degli operatori, la standardizzazione delle indicazioni fa ritenere che la stimolazione multisito possa essere la principale opzione terapeutica per una parte di pazienti con IC nel prossimo futuro²⁰.

Bibliografia

1. Zannad F, Braincon S, Juilliere Y, et al. Incidence, clinical and etiologic features, and outcomes of advanced chronic heart failure: the EPICAL Study. *Epidemiologie de l'Insuffisance Cardiaque Avancée en Lorraine. J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 734-42.
2. Louis A, Cleland JG, Crabbe S, et al. Clinical Trials Update: CAPRICORN, COPERNICUS, MIRACLE, STAF, RITZ-2, RECOVER and RENAISSANCE and cachexia and cholesterol in heart failure. Highlights of the Scientific Sessions on the American College of Cardiology 2001. *Eur J Heart Fail* 2001; 3: 381-7.
3. Cohn JN, Tognoni G, for the Valsartan Heart Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345: 1667-75.
4. 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.
5. Packer M, O'Connor CM, Ghali JH, et al. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996; 355: 1107-14.
6. Levine TB, Bernink PJ, Caspi A, et al. Effect of mibefradil, a T-type calcium channel blocker, on morbidity in moderate to severe congestive heart failure: the MACH-1 study. Mortality Assessment in Congestive Heart Failure Trial. *Circulation* 2000; 101: 758-64.
7. Smith RF, Germanson T, Judd D, et al. Plasma norepinephrine and atrial natriuretic peptide in heart failure: influence of felodipine in the third Vasodilator Heart Failure Trial. V-HeFT III Investigators. *J Card Fail* 2000; 6: 97-107.
8. Publication Committee for the VMAC Investigators (Vasodilation in the Management of Acute CHF). Intravenous nesiritide vs nitroglycerin for treatment of decompensated congestive heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 287: 1531-40.
9. Rouleau JL, Pfeffer MA, Stewart DJ, et al. Comparison of vasopeptidase inhibitor, omapatrilat, and lisinopril on exercise tolerance and morbidity in patients with heart failure: IMPRESS randomised trial. *Lancet* 2000; 356: 615-20.
10. Packer M, Califf RM, Konstam MA, et al. Comparison of omapatrilat and enalapril in patients with chronic heart failure: the Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events (OVERTURE). *Circulation* 2002; 106: 920-6.
11. Abraham WT, Ascheim D, Demarco T, et al. Effects of enrasentan, a non selective endothelin receptor antagonist, in class II to III heart failure: results of the Enrasentan Cooperative Randomized (ENCOR) Evaluation. (abstr) *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 612.
12. Packer M, Swedberg K, McMurray JJ, for the REACH-1 Investigators. Multicentre, double-blind, placebo-controlled study of long-term endothelial blockade with bosentan in chronic heart failure: results of the REACH trial. (abstr) *Eur Heart J* 1999; 20: S95.
13. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002; 346: 896-903.
14. Cleland JG, Thygesen K, Uretsky BF, et al. Cardiovascular critical event pathways for the progression of heart failure. A report from the ATLAS study. *Eur Heart J* 2001; 22: 1601-12.
15. Rector TS, Johnson G, Dunkman WB, et al. Evaluation by patients with heart failure of the effects of enalapril compared with hydralazine plus isosorbide dinitrate on quality of life. V-HeFT II. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation* 1993; 87 (Suppl): VI71-VI77.
16. Perna GP, Gabrielli D, Scipione P, et al. Il trattamento elettrico nello scompenso cardiaco. *Cardiologia Clinica Pratica*, in press.
17. Marin J, Marin E, Gutierrez-Iniguez MA, Avendano C, Rodriguez-Martinez MA. Mechanisms involved in the hemodynamic alterations in congestive heart failure as a basis for a rational pharmacological treatment. *Pharmacol Ther* 2000; 88: 15-31.
18. Packer M. The neurohormonal hypothesis: a theory to explain the mechanism of disease progression in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 248-54.
19. Cleland JG, Thackray S, Goodge L, Kaye G, Cooklin M. Outcome studies with device therapy in patients with heart failure. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002; 13 (Suppl): S73-S91.
20. Remme WJ, Swedberg K. Comprehensive guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. Task force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2002; 4: 11-22.