

Diagnosi e cura  
dello scompenso cardiaco

**LINEA GUIDA**

Consiglio Sanitario Regionale

REGIONE  
TOSCANA



Data di pubblicazione 2005  
Data del primo aggiornamento 2007  
Data del secondo aggiornamento 2012  
Data del terzo aggiornamento 2017

La copia cartacea della linea guida non è in vendita.

L'intero documento in formato PDF sarà consultabile sul sito Internet della Regione Toscana all'indirizzo:  
<http://www.salute.toscana.it/sst/consiglio-sanitario-regionale.shtml>

Chiunque è autorizzato per fini informativi, di studio o didattici, a utilizzare e duplicare i contenuti di questa pubblicazione, purché sia citata la fonte.

# Presentazione

In un quadro socioeconomico regionale di particolare complessità quale quello attuale, la realizzazione di linee-guida per la pratica clinica continua a costituire uno dei più validi approcci esistenti per contribuire a ridurre forme inappropriate di assistenza, migliorare le prestazioni sanitarie sotto il profilo del miglior rapporto costi/benefici, migliorare lo stato di salute dei cittadini.

Nell'ambito dei contesti sanitari nei quali sono state già diffuse, le linee-guida hanno rappresentato anche un valido strumento per favorire l'aggiornamento dei professionisti sanitari; aggiornamento inteso come acquisizione di nuove conoscenze derivanti dal progresso della medicina e soprattutto come formazione permanente, intesa come modificazione attiva dei comportamenti nella pratica clinica corrente. Ultimo elemento, ma non certo per importanza, di rilievo nell'introduzione delle linee-guida nella pratica clinica, è il forte impulso nella programmazione di nuove ricerche clinico scientifiche.

L'Assessore al Diritto alla Salute  
Luigi Marroni

**Regione Toscana - Giunta Regionale**

Direzione generale diritti di cittadinanza e coesione sociale

**Coordinamento «Processo Regionale Linee Guida»**

Pierluigi Tosi

**Consiglio Sanitario Regionale - Ufficio di Presidenza**

Antonio Panti

Cristiana Baggiani

Mario Barresi

Simona Dei

Valerio Del Ministro

Giuseppe Figlini

Gian Franco Gensini

Danilo Massai

Grazia Panigada

**Settore Governo clinico, programmazione e ricerca**

Massimo Silvestri

**Hanno collaborato**

Maria Bailo

Giuseppina Agata Stella

**Realizzazione redazionale**

Simonetta Pagliani (redazione)

Giovanna Smiriglia (grafica)

Zadig srl - via Ampère 59 - 20131 Milano - [www.zadig.it](http://www.zadig.it)

## AUTORI E REVISORI

**Gian Franco Gensini (Coordinatore)**, preside della facoltà di Medicina e Chirurgia, Università degli studi di Firenze

**Andrea Amerini**, infermiere, Prato

**Antonio Barsotti**, specialista in Cardiologia

**Gabriele Castelli**, specialista in Cardiologia, AOU Careggi, Firenze

**Giampaolo Collecchia**, medico di Medicina generale, ASL 1, Massa

**Sabina Cordaro**, dietista, ASL 11, Empoli

**Sandro Cortini**, FT-DM, Associazione Italiana Fisioterapisti

**Beatrice Dilaghi**, specialista in Medicina interna, AOU Careggi, Firenze

**Frank Dini**, specialista in Cardiologia, AOU Pisana, Pisa

**Michele Emdin**, specialista in Malattie dell'apparato cardiovascolare, Fondazione G. Monasterio, Pisa

**Francesco Fattirolli**, specialista in Cardiologia e in Geriatria, AOU Careggi, Firenze

**Gessica Italiani**, specialista in Cardiologia, Ospedale Valdinievole, Pescia (PT)

**Elaine Laws**, coordinatore infermieristico, Fondazione G. Monasterio, Pisa

**Concetta Manzone**, infermiera, ASL 4, Prato

**Mario Marzilli**, professore ordinario di Malattie cardiovascolari, Università degli studi di Pisa

**Francesco Mazzuoli**, specialista in Cardiologia, AOU Careggi, Firenze

**Carlo Nozzoli**, specialista in Medicina interna, AOU Careggi, Firenze

**Carlo Panesi**, specialista in Cardiologia, ASL 5, Pisa

**Claudio Passino**, specialista in Cardiologia, Fondazione G. Monasterio, Pisa

**Stefano Santoni**, medico di Medicina generale, Azienda sanitaria Firenze

**Alfredo Zuppiroli**, direttore Dipartimento cardiologico, Azienda Sanitaria Firenze

### Conflitti d'interesse

Tutti gli estensori della presente linea guida, scelti in base alla loro competenza ed esperienza specifica, hanno compilato una dichiarazione relativa agli eventuali conflitti d'interesse intervenuti nel lavoro d'elaborazione. Ciascuno di loro ha interamente svolto il lavoro nell'ambito della propria attività lavorativa per il Servizio sanitario della Toscana (SST).

## Guida ai livelli di prova e al grado delle raccomandazioni (Secondo il Sistema Nazionale Linee Guida-SNLG)

### Livello di prova

- I** Prove ottenute da più studi controllati randomizzati e/o revisioni sistematiche di studi randomizzati
- II** Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato.
- III** Prove ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi.
- IV** Prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso controllo o loro metanalisi.
- V** Prove ottenute da studi di casistica senza gruppo di controllo.
- VI** Prove basate sull'opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti o basata su opinioni dei membri del gruppo di lavoro responsabile delle linee guida.

### Forza delle raccomandazioni

- A** L'esecuzione della procedura diagnostica o terapeutica è fortemente raccomandata (indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II).
- B** Si nutrono dubbi sul fatto che la procedura o l'intervento debba sempre essere raccomandato, ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata.
- C** Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento.
- D** L'esecuzione della procedura o intervento non è raccomandata.
- E** Si sconsiglia fortemente l'esecuzione della procedura o intervento.

# Indice

<b>Presentazione</b>	pag.	3
<b>Guida ai livelli di prova e al grado delle raccomandazioni</b>	«	6
<b>Introduzione</b>	«	9
<b>Glossario e abbreviazioni utilizzate</b>	«	10
<b>Caratterizzazione dello scompenso cardiaco come una sindrome clinica</b>	«	11
Raccomandazioni per la valutazione dei pazienti con scompenso cardiaco	«	12
<b>Terapia dello scompenso</b>	«	17
Gestione dello scompenso cardiaco cronico	«	17
Raccomandazioni per pazienti ad alto rischio di sviluppare scompenso cardiaco (stadio A)	«	19
Raccomandazioni per pazienti con impegno strutturale miocardico con/senza disfunzione ventricolare sinistra asintomatici (stadio B)	«	21
Raccomandazioni per il trattamento dei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra sintomatica (stadio C)	«	23
Raccomandazioni per il trattamento dei pazienti con scompenso refrattario terminale (stadio D)	«	41
Raccomandazioni per il trattamento delle malattie concomitanti in pazienti con SC	«	43
Raccomandazioni per il trattamento dello SC con funzione sistolica preservata	«	46
<b>Educazione dei pazienti con SC e dei loro familiari</b>	«	49
<b>Assistenza</b>	«	58
<i>Follow-up</i>	«	58
Cure palliative	«	62
Comunicazione	«	62
<b>Sottogruppi di pazienti con SC cronico</b>	«	64
Età	«	64
Genere	«	64
Scompenso cardiaco sintomatico	«	64
<b>Bibliografia</b>	«	66

<b>Appendici</b>	«	73
Appendice 1. Principali <i>trial</i> di terapia farmacologica e non farmacologica condotti in pazienti con scompenso cardiaco (in ordine alfabetico)	«	73
Appendice 2. Farmaci antibradici in grado di determinare insufficienza cardiaca	«	93
Appendice 3. L'ambulatorio orientato allo scompenso cardiaco nell'ambito del Chronic Care Model	«	94

# Introduzione

Lo scompenso cardiaco (SC) è un problema sanitario tra i più rilevanti nei paesi industrializzati e quindi anche in Italia. L'incidenza e la prevalenza dello SC aumentano con l'età: secondo i dati della letteratura internazionale, sotto i 65 anni l'incidenza è 1/1.000 uomini per anno e 0,4/1.000 donne per anno; dopo i 65 anni, l'incidenza è di 11/1.000 uomini per anno e 5/1.000 donne per anno. La prevalenza prima dei 65 anni è 1/1.000 sia per gli uomini sia per le donne, dopo i 65 anni è 40/1.000 uomini e 30/1.000 donne. In Italia, l'incidenza dello scompenso cardiaco è molto simile ai dati sopra riportati ed è pari allo 0,1-0,2% (87.000 nuovi casi all'anno) con una prevalenza dello 0,3-2% (circa 600.000 soggetti) (Clinical Evidence 2001 edizione Italiana Zadig). Tra i ricoveri ospedalieri è il primo DRG medico.

Questo documento si occupa della prevenzione, così come della valutazione e del trattamento dello SC cronico nell'adulto con disfunzione ventricolare sinistra sistolica e diastolica. Nella sua stesura è stato fatto opportuno riferimento alle linee guida pubblicate dalle principali società scientifiche cardiologiche internazionali (Dickstein 2008, Jessup 2009, Albert 2010, NICE 2010). Questo documento non prende in considerazione specificatamente lo scompenso cardiaco acuto ed è stato escluso lo scompenso nei bambini, sia perché le cause sottostanti differiscono da quelle dell'adulto, sia perché nessuno degli studi clinici controllati di trattamento dello scompenso cardiaco ha incluso bambini. Non è stato preso in considerazione il trattamento dello SC dovuto a malattia valvolare primitiva o a malformazioni congenite, per cui si rimanda alle linee guida internazionali su tali argomenti. Non sono state incluse raccomandazioni per il trattamento di disordini miocardici specifici (per esempio emocromatosi, sarcoidosi o amiloidosi).

Queste linee guida devono essere intese come uno strumento pratico per assistere i medici nelle decisioni cliniche relative a prevenzione, diagnosi e trattamento dello SC. Il giudizio ultimo riguardo alla cura di un particolare paziente dovrebbe essere espresso dal medico, alla luce di tutte le circostanze che sono rilevanti per il singolo paziente. Ogni paziente è unico, non solo in termini di causa e di decorso del suo SC, ma anche in termini di reazione personale e culturale alla malattia.

## **GLOSSARIO E ABBREVIAZIONI UTILIZZATE**

<b>ACC</b>	American College of Cardiology
<b>ACE</b>	Angiotensin Converting Enzyme
<b>AHA</b>	American Heart Association
<b>CI</b>	cardiopatia ischemica
<b>DRG</b>	Diagnostic Related Group
<b>ECG</b>	Elettrocardiogramma
<b>ESC</b>	European Society of Cardiology
<b>FE</b>	Frazione di eiezione
<b>IM</b>	infarto miocardico
<b>PNLG</b>	Piano Nazionale per le Linee Guida
<b>RM</b>	Risonanza Magnetica
<b>SC</b>	Scompenso Cardiaco

# Caratterizzazione dello scompenso cardiaco come una sindrome clinica

Lo scompenso cardiaco (SC) è una sindrome clinica complessa che può risultare da qualunque disordine strutturale o funzionale che alteri le capacità di rilassamento e/o di contrattilità dei ventricoli. Entrambe le forme di SC (diastolica e sistolica) possono alterare la capacità funzionale e la qualità di vita dei pazienti affetti, ma non dominano necessariamente il quadro clinico contemporaneamente.

Sintomi e segni fondamentali dello SC sono la dispnea e l'astenia e gli edemi periferici e parenchimali, secondari a ritenzione idro-salina. Queste manifestazioni possono limitare la tolleranza all'esercizio.

La cardiopatia ischemica è la causa sottostante lo scompenso nei due terzi dei pazienti con disfunzione sistolica del ventricolo sinistro (Gheorghide 1998). I rimanenti casi di scompenso possono avere una causa identificabile (come ipertensione arteriosa, malattia valvolare, cause tossiche o miocardite) o possono non avere una causa evidente (come nella cardiomiopatia dilatativa idiopatica).

Il sistema di classificazione più comunemente usato per quantificare il grado di limitazione funzionale causato dallo SC è stato per la prima volta sviluppato dalla New York Heart Association (NYHA) nel 1964. Questo sistema assegna i pazienti a una di quattro classi funzionali a seconda del grado di sforzo necessario perché i sintomi si manifestino:

- classe I: dispnea soltanto per livelli che limitano anche i soggetti normali;
- classe II: dispnea per sforzi ordinari;
- classe III: dispnea per sforzi meno intensi di quelli ordinari;
- classe IV: dispnea anche a riposo.

I meccanismi responsabili dell'intolleranza allo sforzo in pazienti con SC cronico non sono stati chiaramente definiti. Pazienti con una frazione d'eiezione (FE) molto ridotta possono essere asintomatici, mentre pazienti con preservata funzione sistolica ventricolare sinistra possono avere una disabilità grave. La discordanza apparente tra la gravità della disfunzione sistolica e il grado di alterazione funzionale suggerisce meccanismi periferici, legati prevalentemente ad anomalie a carico della muscolatura scheletrica (Coats 1996).

La disfunzione ventricolare sinistra è innescata dal danno strutturale miocardico ed è usualmente un processo progressivo, anche in assenza di successivi insulti al miocardio identificabili. La principale manifestazione di tale progressione è costituita dal meccanismo del cosiddetto rimodellamento (in inglese *remodeling*) che si verifica in concomitanza con tentativi omeostatici di ridurre lo stress di parete attraverso l'aumento di spessore della parete stessa. Questo processo esita infine in una modifica nella geometria del ventricolo sinistro tale che il ventricolo si dilata, va incontro a ipertrofia parietale e diventa più sferico. Il processo di rimodellamento di solito precede lo sviluppo dei sintomi, occasionalmente di mesi o anche di anni, continua dopo la loro comparsa e può contribuire in maniera rilevante al loro aggravamento anche a fronte di un trattamento ottimale. È fondamentale valutare bene la natura progressiva della disfunzione ventricolare sinistra e dello SC e l'importanza dello *screening* e della profilassi, principi strategici che sono abbastanza simili

a quelli che informano altri settori della medicina, come quello oncologico. Per questa ragione, si ritiene che la progressione dello scompenso cardiaco potrebbe essere appropriatamente caratterizzata dal considerare quattro stadi nell'evoluzione della malattia:

- **stadio A:** patologie o condizioni a rischio di sviluppare SC (diabete mellito, ipertensione arteriosa, cardiopatia ischemica, trattamenti chemioterapici, eccetera), in assenza di danno cardiaco strutturale o funzionale (a carico di miocardio, pericardio o strutture valvolari) e di segni e sintomi di SC;
- **stadio B:** danno strutturale miocardico asintomatico (anomalie valvolari, pregresso infarto miocardico, ipertrofia o dilatazione ventricolare, con o senza disfunzione ventricolare sinistra sistolica o diastolica);
- **stadio C:** danno strutturale miocardico associato a sintomi attuali o pregressi (dispnea o ridotta tolleranza allo sforzo);
- **stadio D:** pazienti con SC refrattario (danno strutturale miocardico avanzato con sintomi a riposo).

Questa classificazione riconosce che lo SC, come la cardiopatia ischemica, ha fattori di rischio stabiliti, che la sua evoluzione ha fasi sintomatiche e fasi asintomatiche e che i trattamenti prescritti a ogni stadio possono ridurre la morbilità e la mortalità.

## Raccomandazioni per la valutazione dei pazienti con scompenso cardiaco

### RACCOMANDAZIONI DI FORZA A

#### **Anamnesi ed esame obiettivo volti a identificare i disordini cardiaci (e non) che possono portare allo sviluppo di SC o accelerarne la progressione**

La valutazione delle possibili cause e dei fattori favorenti lo sviluppo di uno SC inizia dall'anamnesi e dall'esame obiettivo; il medico deve ricercare la presenza di una storia di ipertensione, diabete, ipercolesterolemia, cardiopatia ischemica, malattia valvolare, febbre reumatica, radioterapia sul torace, esposizione ad agenti cardiotossici (inclusi gli agenti neoplastici quali le antracicline) o a droghe e alcol. Nel valutare l'esame obiettivo, particolare attenzione deve essere posta ai segni di SC sinistro e destro (turgore giugulare e presenza di un terzo tono) con significato prognostico negativo (Drazner 2001). Il riconoscimento dei segni clinici di SC richiede una particolare esperienza: tra i segni e sintomi di SC ve ne sono di altamente specifici (terzo tono, ortopnea, dispnea parossistica notturna) e altri che hanno elevata sensibilità (dispnea da sforzo e tachicardia). Tuttavia, la diagnosi clinica di SC è affidata ai cosiddetti criteri di Framingham. La presenza di 2 dei criteri maggiori (dispnea parossistica notturna e ortopnea, turgore giugulare, rantoli crepitanti, cardiomegalia, III tono, reflusso epato-giugulare), oppure di 1 criterio maggiore e 2 criteri minori (edemi declivi, tachicardia, tosse notturna, dispnea da sforzo, epatomegalia, idrotorace) è indicativa della presenza di una condizione clinica di SC (**livello di prova VI**).

**Iniziale elettrocardiogramma (ECG) a 12 derivazioni e radiografia del torace**

Sia l'ECG a 12 derivazioni sia la radiografia del torace forniscono informazioni di base in molti pazienti, ma poiché, da soli, essi hanno scarsa sensibilità e specificità, non sono sufficienti a porre diagnosi di SC. Le alterazioni dell'ECG possono esprimere un quadro indicativo della patologia responsabile dello SC. La radiografia del torace è di solito patologica, con ipertrofia e dilatazione della cavità interessata. Tuttavia, vi è una scarsa correlazione tra le dimensioni cardiache osservabili alla radiografia del torace e la funzione ventricolare sinistra. Il reperto più specifico è la ridistribuzione del flusso ai campi polmonari superiori e l'edema interstiziale e alveolare (**livello di prova VI**).

**Determinazione del BNP/NT-proBNP in condizioni di urgenza per la valutazione dei pazienti con diagnosi di SC incerto**

Elevati livelli plasmatici di BNP/NT-proBNP (peptide natriuretico di tipo B e sua frazione) sono stati associati a una ridotta frazione di eiezione e a un'elevata pressione di riempimento ventricolare sinistro (Troughton 2000). La determinazione dei peptidi natriuretici si è dimostrata utile in associazione alla valutazione clinica per differenziare la dispnea dovuta a SC da quella di altra origine, in particolare in condizioni di urgenza (Tsutamoto 1999, Dao 2001, Mueller 2004) (**livello di prova I**).

**Iniziale e successiva valutazione con ecocardiogramma monodimensionale/Doppler**

Sebbene l'anamnesi e l'esame fisico possano fornire notizie importanti circa la natura delle anomalie cardiache sottostanti, l'identificazione delle anomalie strutturali che portano allo SC generalmente richiede l'*imaging* sia non invasivo sia invasivo delle strutture cardiache. Il singolo test diagnostico più utile nella valutazione dei pazienti con SC è l'ecocardiogramma monodimensionale associato allo studio Doppler. Il confronto di controlli successivi permette di rilevare variazioni nel tempo della morfologia, della funzione cardiaca e del profilo emodinamico del paziente e di indirizzare la scelta terapeutica, la stratificazione prognostica e la programmazione del *follow-up* (Temporelli 2010) (**livello di prova VI**).

**Iniziale e successiva valutazione obiettiva della capacità del paziente di svolgere attività di routine e desiderate della vita quotidiana**

È importante la valutazione iniziale e successiva dello stato funzionale del paziente relativo soprattutto alla sua capacità di svolgere le varie attività della vita quotidiana; oltre alla valutazione delle classi NYHA può essere utile il test del cammino dei 6 minuti (**livello di prova VI**).

**Test da sforzo massimale con misurazione dello scambio dei gas respiratori per identificare pazienti ad alto rischio che sono candidati al trapianto cardiaco o ad altri trattamenti avanzati (livello di prova VI).****Iniziale e successiva valutazione dello stato dei volumi intravascolare e interstiziale**

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

**Iniziale determinazione di emocromo, esame urine, elettroliti sierici (inclusi calcio e magnesio), fattori di rischio metabolici (colesterolo, HDL, trigliceridi, glicemia), azotemia, creatininemia, test di funzionalità epatica, TSH, fT3 e fT4 (livello di prova VI).**

**Monitoraggio seriato di elettroliti sierici e funzione renale (livello di prova VI).**

**Cateterismo cardiaco con coronarografia in pazienti con angina che sono candidati alla rivascolarizzazione.**

I pazienti con angina e alterata funzione ventricolare sinistra dovrebbero essere direttamente indirizzati alla coronarografia (Eagle 2004) (livello di prova II).

## **RACCOMANDAZIONI DI FORZA B**

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

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

**Cateterismo cardiaco con coronarografia in pazienti con nota o sospetta malattia coronarica, ma senza angina, che sono candidati alla rivascolarizzazione (livello di prova VI).**

**Cateterismo cardiaco destro**

La valutazione dei parametri emodinamici può consentire una più accurata stima della portata cardiaca, della pressione polmonare a catetere incuneato, delle pressioni in arteria polmonare, della pressione atriale destra e delle resistenze vascolari polmonari (livello di prova VI).

**Test non invasivi per evidenziare ischemia/vitalità in pazienti con malattia coronarica nota senza angina che potrebbero essere considerati per la rivascolarizzazione**

La scintigrafia radioisotopica fornisce una buona e riproducibile valutazione della perfusione e della funzione sistolica ventricolare sia in condizioni basali sia sotto stress. Tuttavia essa presenta alcuni limiti: il costo elevato, la disponibilità limitata e l'esposizione del paziente alle radiazioni ionizzanti (livello di prova VI).

**Risonanza magnetica cardiaca (RM) per valutare morfo-struttura e funzione cardiaca e alterazioni del tessuto miocardico**

La RM fornisce una buona e riproducibile valutazione della funzione sistolica biventricolare e un'esatta definizione della volumetria e della massa cardiaca; inoltre l'impiego della tecnica di iniezione di gado-

linio consente la stima di presenza, sede ed estensione di fibrosi/necrosi. Il suo impiego è limitato dal fatto che la maggior parte delle informazioni necessarie alla diagnosi dello SC si possono oggi ottenere con metodiche meno costose come l'ecocardiografia (**livello di prova VI**).

**Test da sforzo massimale con misurazione dello scambio dei gas respiratori per la valutazione funzionale dei pazienti in classi NYHA meno avanzate o per la definizione dei protocolli di riabilitazione cardiologica (**livello di prova VI**).**

**Screening per i disturbi del respiro sonno-correlati (apnee centrali o respiro di Cheyne-Stokes) (**livello di prova VI**).**

**Determinazione dell'HIV in pazienti selezionati (**livello di prova VI**).**

**Determinazione di anticorpi antinucleari, fattore reumatoide, acido vanilmandelico urinario e metanefrine in pazienti selezionati (**livello di prova VI**).**

**Biopsia endomiocardica in pazienti nei quali è sospettato un disordine specifico la diagnosi del quale potrebbe influenzare la terapia (**livello di prova VI**).**

## **RACCOMANDAZIONI DI FORZA C**

**Test non invasivi per definire la probabilità di malattia coronarica in pazienti con disfunzione ventricolare sinistra (**livello di prova VI**).**

**Monitoraggio elettrocardiografico Holter per la valutazione del rischio aritmico in pazienti con storia di infarto miocardico che possono essere considerati per uno studio elettrofisiologico volto a documentare l'inducibilità di tachicardia ventricolare (**livello di prova VI**).**

## **RACCOMANDAZIONI DI FORZA D**

**Biopsia endomiocardica nella valutazione di routine dei pazienti con SC (**livello di prova VI**).**

**Utilizzazione di routine di ECG ad alta risoluzione (**livello di prova VI**).**

**Coronarografia o test non invasivi ripetuti per diagnosticare un'ischemia coronarica in pazienti nei quali essa era stata precedentemente esclusa come causa di disfunzione ventricolare sinistra (**livello di prova VI**).**

**Misurazione di routine dei livelli circolanti di peptidi natriuretici.**

Il ruolo della determinazione del BNP/NT-proBNP nel *follow-up* e nella valutazione del trattamento di

pazienti con disfunzione ventricolare sinistra sintomatica o asintomatica deve essere ancora chiaramente compreso, anche se, soprattutto a livello di medicina del territorio, per il suo alto valore prognostico negativo, potrebbe trovare spazio in un percorso diagnostico che, partendo dai sintomi e dai segni, passi per il BNP e arrivi all'ecocardiografia (Clerico 2004, Emdin 2005). Occorre, tuttavia, tenere presente che l'uso di ACE inibitori, diuretici, sartani o beta bloccanti può ridurre i livelli di peptide natriuretico circolante (Mant 2011). Inoltre, la difficoltà nell'identificare il *cut-off* di normalità del BNP nella popolazione generale è anche associata all'esistenza di vari fattori che possono determinare un aumento dei valori, come l'età avanzata, il genere, l'insufficienza renale, la grave insufficienza mitralica, l'esercizio fisico e la gravidanza. Pertanto, l'ipotesi più probabile di utilizzo in questo particolare *setting* resta quella della valutazione di pazienti con sintomi sospetti per SC o di quelli con particolari fattori di rischio in tal senso (come ipertensione arteriosa, diabete mellito, ECG alterato, familiarità per cardiomiopia dilatativa) (**livello di prova VI**).

# Terapia dello scompenso

## Gestione dello scompenso cardiaco cronico

Il trattamento dello SC cronico è finalizzato a migliorare il quadro sintomatico, a prevenire la progressione della disfunzione cardiaca, a ritardare la comparsa dei sintomi e a ridurre la mortalità. Gli obiettivi terapeutici consistono nel contrastare il rimodellamento cardiaco, l'attivazione neuroendocrina e delle citochine, la ritenzione dei fluidi e la disfunzione renale. Poiché lo scompenso cardiaco è una sindrome complessa, l'approccio terapeutico richiede strategie diverse, finalizzate a obiettivi differenti. Trattandosi di un processo probabilmente lento, l'effetto di terapie di fondo molto precoci può manifestarsi solo dopo un certo periodo di tempo, contrariamente agli effetti spesso più rapidi dei trattamenti sintomatici. Il peso relativo degli obiettivi terapeutici può variare nel tempo e nel singolo paziente, può richiedere aggiustamenti in base al variare delle condizioni cliniche e dovrebbe tenere conto delle preferenze del paziente, che deve essere informato sulla malattia e sulle opzioni terapeutiche.

I tipi di approccio terapeutico attualmente disponibili sono descritti in tabella 1 a pagina 18 e vengono di seguito trattati singolarmente, con consigli pratici per il loro utilizzo. Il trattamento di sottogruppi specifici di pazienti, per esempio gli anziani, o dello SC dovuto a una disfunzione diastolica predominante, è trattato successivamente. Le cause più frequenti di aggravamento dello SC sono riportate in tabella 2 a pagina 18. Il trattamento dello scompenso cardiaco cronico dovuto a disfunzione cardiaca sistolica prevede una serie di raccomandazioni generali tese all'adeguamento dello stile di vita, la terapia farmacologica (vedi la tabella 3 a pagina 19) e altre misure non farmacologiche quali i dispositivi meccanici e la chirurgia. Nell'appendice 1 sono riportati in ordine alfabetico i principali *trial* di terapia, farmacologica e non.

Questo documento dovrebbe essere inteso come una guida al trattamento più che come un protocollo da applicare in tutti i pazienti: la terapia farmacologica deve essere adeguata al singolo paziente con il consiglio dello specialista, quando necessario. In generale, le dosi dei farmaci che migliorano i sintomi e la tolleranza all'esercizio possono essere aggiustate in base alla risposta del paziente, ma i farmaci che aumentano la sopravvivenza o riducono i ricoveri in ospedale dovrebbero essere prescritti alle dosi dimostrate efficaci nei *trial* o, se ciò non è possibile, almeno alla massima dose tollerata (Egiziano 2012).

E' responsabilità del medico prescrittore controllare le dosi del farmaco, le controindicazioni e gli effetti indesiderati.

Per una migliore stratificazione dei pazienti, è utile distinguere nell'approccio terapeutico i 4 stadi già definiti a pagina 12 e di così sintetizzati:

- **stadio A:** patologie o condizioni che mettono il paziente a rischio di sviluppare SC in assenza di danno miocardico strutturale o funzionale e di segni e sintomi di SC;
- **stadio B:** danno strutturale miocardico asintomatico con/senza disfunzione ventricolare sinistra;
- **stadio C:** danno strutturale miocardico associato a sintomi correnti o pregressi;
- **stadio D:** SC refrattario alle terapie.

Terapia farmacologica	Terapia non farmacologica (dispositivi meccanici e chirurgia)	Educazione dei pazienti e delle famiglie
<ul style="list-style-type: none"> <li>• inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE)</li> <li>• diuretici</li> <li>• antagonisti dei beta-recettori (beta-bloccanti)</li> <li>• antagonisti dei recettori dell'angiotensina (sartani)</li> <li>• glicosidi cardiaci</li> <li>• vasodilatatori (nitriti/idralazina)</li> <li>• anticoagulanti</li> <li>• agenti antiaritmici</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• rivascolarizzazione (interventi mediante cateterismo e chirurgia), altre forme di chirurgia</li> <li>• <i>pace-maker</i> antibradicardici</li> <li>• terapia elettrica di resincronizzazione ventricolare</li> <li>• defibrillatori-cardiovertitori impiantabili (ICD)</li> <li>• ablazione con catetere a radiofrequenza</li> <li>• trapianti di cuore, dispositivi di assistenza ventricolare, cuore artificiale</li> <li>• ultrafiltrazione</li> <li>• ossigenoterapia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• controllo del peso</li> <li>• misure dietetiche generali <ul style="list-style-type: none"> <li>- sale</li> <li>- liquidi</li> <li>- alcool</li> </ul> </li> <li>• misure dietetiche contro l'obesità</li> <li>• supplementi nutrizionali</li> <li>• abolizione del fumo</li> <li>• raccomandazioni su: <ul style="list-style-type: none"> <li>- viaggi</li> <li>- attività sessuale</li> </ul> </li> <li>• vaccinazioni</li> <li>• gestione della terapia <ul style="list-style-type: none"> <li>- adesione al trattamento</li> <li>- farmaci da evitare o da assumere con attenzione</li> </ul> </li> <li>• stile di vita <ul style="list-style-type: none"> <li>- riposo</li> <li>- attività fisica</li> <li>- attività lavorativa.</li> <li>- addestramento all'esercizio</li> </ul> </li> <li>• assistenza <ul style="list-style-type: none"> <li>- monitoraggio e <i>follow-up</i></li> <li>- comunicazione</li> </ul> </li> </ul>

Tabella 1. Trattamento farmacologico e non farmacologico per lo SC cronico

Non cardiache	Cardiache
<ul style="list-style-type: none"> <li>• mancata osservanza del regime prescritto (sale, liquidi, farmaci)</li> <li>• farmaci di recente prescrizione (antiaritmici diversi dall'amiodarone, beta-bloccanti, farmaci antinfiammatori non steroidei, verapamil, diltiazem)</li> <li>• utilizzo eccessivo di diuretici + ACE-inibitori/nitroderivati (eccessiva riduzione del pre-carico)</li> <li>• terapia antiblastica</li> <li>• abuso di alcool</li> <li>• disfunzione renale (uso eccessivo di diuretici)</li> <li>• infezioni</li> <li>• embolia polmonare</li> <li>• ischemia cerebrovascolare</li> <li>• disfunzione tiroidea (amiodarone)</li> <li>• anemia</li> <li>• ipertensione arteriosa non controllata</li> <li>• interventi chirurgici</li> <li>• asma/BPCO</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• fibrillazione atriale</li> <li>• altre aritmie sopraventricolari e ventricolari</li> <li>• bradicardia</li> <li>• comparsa o peggioramento di valvulopatie</li> <li>• ischemia miocardica (frequentemente asintomatica) o IM</li> <li>• miocardite</li> <li>• endocardite</li> <li>• dissezione aortica</li> </ul> <p>Modificata da Dickstein 2008</p>

Tabella 2. Cause più frequenti di peggioramento dello SC

Farmaco	Stadio A	Stadio B	Stadio C
<b>ACE inibitori</b>			
benazepril	IA	--	--
captopril	IA, ND	post-IMA	SC
enalapril	IA, ND	SC	SC
fosinopril	IA	--	SC
lisinopril	IA, ND	post-IMA	SC
moexipril	IA	--	--
perindopril	IA, RCV	--	--
quinapril	IA	--	SC
ramipril	IA, RCV	post-IMA	post-IMA
trandolapril	IA	post-IMA	post-IMA
<b>AT2 bloccanti</b>			
candesartan	IA	--	SC
eprosartan	IA	--	--
irbesartan	IA, ND	--	--
losartan	IA, ND	RCV	--
olmesartan	IA	--	--
telmisartan	IA	--	--
valsartan	IA, ND	post-IMA	post-IMA, SC
<b>antialdosteronici</b>			
eplerenone	IA	post-IMA	post-IMA
spironolattone	IA	--	SC
<b>beta-bloccanti</b>			
atenololo	IA	post-IMA	--
bisoprololo	IA	--	SC
carvedilolo	IA	post-IMA	post-IMA, SC
metoprololo succinato	IA	--	SC
metoprololo tartrato	IA	post-IMA	--
nebivololo	IA	--	SC
propranololo	IA	post-IMA	--
<b>digossina</b>	--	--	SC

IA: ipertensione arteriosa; ND: nefropatia diabetica, Post-IMA: riduzione dello sviluppo di SC o di altri eventi cardiovascolari dopo IM; SC: scompenso cardiaco; RCV: riduzione di futuri eventi cardiovascolari.

Tabella 3. Farmaci cardiovascolari utili per il trattamento dei vari stadi di SC

## Raccomandazioni per pazienti ad alto rischio di sviluppare SC (stadio A)

### RACCOMANDAZIONI DI FORZA A

#### Evitare comportamenti che possono aumentare il rischio di SC

La prevenzione costituisce un obiettivo primario: molte potenziali cause di danno cardiaco possono

essere prevenute o trattate e l'estensione del danno può essere ridotta, con la possibilità di ridurre l'incidenza dello SC e il suo impatto sulla salute pubblica. In quest'ottica è auspicabile la correzione di stili di vita inadeguati, quali la sedentarietà, l'abuso di alcol, il fumo e uno scorretto comportamento alimentare (**livello di prova VI**).

#### **Controllo dell'ipertensione arteriosa in accordo con le linee guida internazionali**

Elevati livelli di pressione arteriosa sia sistolica sia diastolica rappresentano un fattore di rischio maggiore per lo sviluppo dello SC (Kostis 1997, Izzo 2004). Alcuni *trial* randomizzati (HOPE, MICRO-HOPE, RENAAL, LIFE, EUROPA) indicano che il precoce intervento con ACE-inibitori o con antagonisti recettoriali dell'angiotensina riduce significativamente l'incidenza di SC in popolazioni ad alto rischio quali quelle con cardiopatia ischemica, diabete mellito isolato o associato a nefropatia e ipertensione. Negli ipertesi, la progressione verso lo scompenso è ritardata anche dai calcioantagonisti (INSIGHT). L'efficacia della prevenzione è dimostrata anche nell'anziano iperteso (SYST-EUR) (**livello di prova I**).

#### **Trattamento delle dislipidemie**

Le dislipidemie devono essere trattate in accordo con le linee guida internazionali. Il trattamento ha dimostrato la capacità di ridurre la probabilità di morte e SC in pazienti con storia di IM (Kjeshus 1997) (**livello di prova II**).

#### **Controllo glicemico nei pazienti con diabete mellito**

Nei pazienti con diabete mellito (tutti a rischio di sviluppare SC) il controllo glicemico dovrebbe avvenire in accordo con le più recenti linee guida (**livello di prova VI**).

#### **Controllo della frequenza ventricolare in pazienti con tachiaritmia sopraventricolare**

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

#### **Trattamento dei disturbi tiroidei**

I disturbi tiroidei possono essere causa di danno cardiaco e devono essere trattati tempestivamente (**livello di prova VI**).

**Valutazione periodica dell'eventuale presenza di sintomi e segni di SC in pazienti ad alto rischio di sviluppare SC (**livello di prova VI**).**

**Prevenzione secondaria secondo le linee guida correnti in pazienti con alto rischio di sviluppare SC e che hanno avuto eventi riferibili a vasculopatia aterosclerotica (**livello di prova VI**).**

**Valutazione non invasiva in pazienti con storia familiare di cardiomiopatia o in coloro che hanno ricevuto terapie cardiotossiche**

Non è indicata una valutazione periodica della funzione ventricolare sinistra in tutti i pazienti a rischio, ma è ragionevole eseguire una valutazione ecocardiografica in pazienti selezionati come quelli con una

storia familiare di cardiomiopatia o che hanno ricevuto interventi terapeutici con potenziale di cardio-tossicità (McMinn 1995, Sung 1997) (**livello di prova VI**).

## RACCOMANDAZIONI DI FORZA B

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

In un *trial* di ampie dimensioni (HOPE), il trattamento a lungo termine con ACE-inibitori ha ridotto il rischio di morte per cause cardiovascolari, di IM e di sviluppo di SC in pazienti con malattia vascolare stabilizzata, anche quando il trattamento era iniziato prima dello sviluppo della disfunzione sistolica ventricolare sinistra. Un *trial* di trattamento con ACE-inibitori vs placebo non ha evidenziato riduzioni nell'*end-point* primario combinato anche se l'analisi *post hoc* ha dimostrato una riduzione del tasso di ricovero in ospedale (Braunwald 2004) (**livello di prova II**).

### Uso di antagonisti dei recettori dell'angiotensina II in pazienti con storia di malattia vascolare aterosclerotica, diabete mellito o ipertensione arteriosa

Nei pazienti che hanno una storia di malattia vascolare aterosclerotica, diabete mellito o ipertensione arteriosa e fattori di rischio cardiovascolare, gli antagonisti dei recettori dell'angiotensina II possono essere utili per prevenire lo SC (**livello di prova VI**).

## RACCOMANDAZIONE DI FORZA C

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

## Raccomandazioni per pazienti con impegno strutturale miocardico con o senza disfunzione ventricolare sinistra asintomatici (stadio B)

## RACCOMANDAZIONI DI FORZA A

Tutte le raccomandazioni per lo stadio A dovrebbero essere applicate a pazienti con anomalie strutturali cardiache che non hanno sviluppato SC (**livello di prova precedentemente indicato**).

### Uso dei beta-bloccanti e degli ACE-inibitori in pazienti con recente o pregresso IM indipendentemente dalla FE ventricolare sinistra

Vi sono prove che ACE-inibitori (SAVE, AIRE, GISSI 3, TRACE) e bloccanti dei recettori dell'angiotensina (VALIANT, OPTIMAAL) possono ritardare la progressione dello SC nei pazienti con storia di IM con e senza disfunzione ventricolare sinistra. Al pari degli ACE-inibitori i beta-bloccanti hanno dimostrato di

ritardare la progressione dello SC oltre a ridurre la mortalità nei pazienti che hanno avuto un IM (The Norwegian Multicenter Study Group 1981, Beta-Blocker Heart Trial Research Group 1982) **(livello di prova I)**.

**Uso dei beta-bloccanti in pazienti con ridotta FE indipendentemente da un IM in anamnesi**

Sebbene manchino studi controllati, i beta-bloccanti sono consigliati in pazienti con bassa FE asintomatici **(livello di prova II)**.

**Uso degli ACE-inibitori in pazienti con ridotta funzione sistolica ventricolare sinistra indipendentemente da un IM in anamnesi**

Il trattamento a lungo termine con ACE-inibitori ha dimostrato di rallentare l'inizio dei sintomi e ridurre il rischio combinato di mortalità e ospedalizzazione in pazienti asintomatici con disfunzione ventricolare sinistra, indipendentemente dall'eziologia ischemica o primitiva della cardiopatia (SOLVD) **(livello di prova II)**.

**Uso dei bloccanti dei recettori per l'angiotensina II in pazienti post-infartuati senza SC che siano intolleranti agli ACE-inibitori e abbiano una bassa FE ventricolare sinistra**

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

**Trattamento dei pazienti dopo IM acuto asintomatici per SC secondo le linee guida correnti **(livello di prova VI)**.**

**Rivascolarizzazione coronarica in pazienti asintomatici per SC in accordo con le linee guida correnti **(livello di prova I)**.**

**Sostituzione valvolare o riparazione della valvola in pazienti con stenosi o insufficienza valvolare emodinamicamente significativa asintomatici in accordo con le linee guida correnti**

Pazienti con stenosi o insufficienza valvolare aortica o mitralica, anche con funzione ventricolare compromessa, dovrebbero essere valutati per l'intervento chirurgico (Connolly 1997, Bonow 1998) **(livello di prova II)**.

## **RACCOMANDAZIONI DI FORZA B**

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

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

**Uso di un defibrillatore impiantabile in pazienti con cardiopatia ischemica con FE ventricolare sini-**

**stra uguale o inferiore al 30%, almeno 40 giorni dopo IM, in classe NYHA I e in terapia medica cronica ottimale, con aspettativa di vita superiore a un anno**

E' molto importante effettuare una reale ottimizzazione della terapia medica e aspettare un congruo periodo (circa 6 mesi considerando i tempi di *up-titration* degli ACE-inibitori e dei beta-bloccanti) prima di impiantare il defibrillatore, in modo da valutare un eventuale incremento della FE che potrebbe farne rivalutare la necessità (**livello di prova II**).

**Uso di un defibrillatore impiantabile in pazienti con storia di arresto cardiaco, fibrillazione ventricolare o con tachicardia ventricolare emodinamicamente instabile, con ridotta FE**

Il controllo della frequenza cardiaca ha efficacia sovrapponibile al controllo del ritmo in pazienti con SC asintomatico e fibrillazione atriale (Heist 2006, Stevenson 2007, Roy 2008) (**livello di prova II**).

## RACCOMANDAZIONE DI FORZA C

**Uso di un defibrillatore impiantabile in pazienti con cardiomiopatia non ischemica con FE ventricolare sinistra uguale o inferiore al 30% in classe NYHA I e in terapia medica cronica ottimale, con aspettativa di vita superiore a un anno (livello di prova VI).**

## RACCOMANDAZIONI DI FORZA D

**Trattamento con digitale in pazienti con disfunzione ventricolare sinistra e ritmo sinusale (livello di prova VI).**

**Uso routinario di supplementi nutrizionali (livello di prova VI).**

**Evitare l'uso (potenzialmente dannoso) dei calcioantagonisti con effetto inotropo negativo e degli antiaritmici di classe Ic se vi è bassa FE dopo IM (livello di prova VI).**

## Raccomandazioni per il trattamento dei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra sintomatica (stadio C)

### Trattamento farmacologico

## RACCOMANDAZIONI DI FORZA A

**Diuretici nei pazienti con segni di ritenzione di liquidi**

*Diuretici dell'ansa, tiazidici e metolazone*

I diuretici precedono l'avvento dei *trial* controllati randomizzati e non vi sono, anche per motivi etici, grandi studi clinici di confronto randomizzato con placebo sulla sopravvivenza. I diuretici sono essenziali per

il trattamento sintomatico quando vi è un evidente sovraccarico di liquidi come nel caso di congestione polmonare o edema periferico. L'uso dei diuretici comporta un rapido miglioramento della dispnea. Una metanalisi (Faris 2002) suggerisce il ruolo dei diuretici nel ridurre il rischio di instabilizzazione e nell'aumentare la tolleranza allo sforzo (**livello di prova II**).

È pratica clinica comune iniziare con una dose bassa e incrementarla in caso di ritenzione idrica sotto adeguato controllo della funzione renale. È preferibile far assumere il diuretico a digiuno per migliorare l'assorbimento del farmaco, restando possibilmente supini per 30 minuti dopo l'assunzione, per potenziare l'effetto. La dose del diuretico è flessibile (con variazioni in aumento o in riduzione) e può essere modificata anche dal paziente, se opportunamente educato. Il sovradosaggio può provocare ipovolemia, ipotensione e compromissione renale. Se possibile, i diuretici dovrebbero essere sempre somministrati in associazione con gli ACE-inibitori. Raccomandazioni dettagliate e principali effetti collaterali sono contenute nelle tabella 4 qui di seguito e 5 a pagina 25. I diuretici dell'ansa, i tiazidici e il metolazone sono usati tutti nelle varie fasi di trattamento dello SC. Uno SC lieve può essere trattato con un diuretico tiazidico, ma quando il quadro clinico peggiora è necessario di solito un diuretico dell'ansa. I pazienti con scompenso grave spesso richiedono dosi crescenti di diuretico, forse a causa del peggioramento della funzione renale o di un minor assorbimento gastrointestinale di furosemide. In questi casi, è da considerare la prescrizione di torasemide, farmaco a stabile biodisponibilità e con migliore assorbimento intestinale. La somministrazione dei farmaci per via endovenosa e soprattutto in infusione continua spesso supera la resistenza ai diuretici. I diuretici tiazidici sono meno efficaci, in particolare se la velocità di filtrazione glomerulare scende al di sotto di 30 ml/min, situazione questa che si incontra comunemente nei pazienti anziani scompensati. Nello SC grave, i tiazidici svolgono un'azione sinergica con i diuretici dell'ansa e possono essere usati in

Trattamento iniziale con diuretici	Risposta insufficiente provvedimenti in successione	Diuretici risparmiatori di potassio
<ul style="list-style-type: none"> <li>• diuretici dell'ansa o tiazidici</li> <li>• sempre somministrati in aggiunta a un ACE-inibitore</li> <li>• non usare tiazidici se VFG &lt;30 ml/min, tranne nei casi di terapia sinergica con diuretici dell'ansa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• aumentare la dose di diuretico</li> <li>• associare diuretico dell'ansa e tiazidico</li> <li>• in presenza di una ritenzione persistente dei liquidi, somministrare diuretici dell'ansa due volte al giorno</li> <li>• nello SC cronico grave aggiungere il metolazone con misurazione frequente della creatinina e degli elettroliti plasmatici</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• usare solo in caso di persistenza di ipopotassiemia dopo l'inizio della terapia con ACE-inibitori e/o sartano, diuretici</li> <li>• iniziare con una somministrazione a basso dosaggio per 1 settimana, controllare il potassio plasmatico e la creatininemia dopo 5-7 giorni e titolare di conseguenza; ricontrollare ogni 5-7 giorni fino a quando i valori del potassio non si stabilizzano</li> </ul>
<p>VFG = velocità di filtrazione glomerulare ACE = enzima di conversione dell'angiotensina</p>		

**Tabella 4. Diuretici**

combinazione. E' probabile che tale combinazione sia superiore in termini di efficacia o di effetti negativi rispetto all'aumento della dose di un diuretico dell'ansa. Il metolazone è un potente diuretico, spesso usato come l'ultimo farmaco cui ricorrere in aggiunta ai diuretici dell'ansa.

#### **Diuretici risparmiatori di potassio (triamterene, amiloride, spironolattone, canrenone)**

I diuretici risparmiatori di potassio devono essere prescritti solo in caso di persistenza dell'ipopotassiemia nonostante trattamento con ACE-inibitore o sartano o nello SC grave, nonostante l'associazione tra ACE-inibitore, sartano e spironolattone a basso dosaggio (**livello di prova VI**).

In pazienti che non tollerano nemmeno dosi molto basse di antagonisti dell'aldosterone a causa della presenza di iperpotassiemia o insufficienza renale, possono essere usati amiloride o triamterene.

	dose iniziale (mg)	dose giornaliera massima consigliata (mg)		principali effetti collaterali	
<b>diuretici dell'ansa</b>					
furosemide	20-40	250-500		ipopotassiemia, ipomagnesiemia, iposodiemia, iperuricemia, intolleranza al glucosio, alterazione equilibrio acido-base	
bumetanide	0,5-1,0	5-10			
torasemide	5-10	100-200			
<b>tiazidici</b>					
idroclorotiazide	25	100		ipopotassiemia, ipomagnesiemia, iposodiemia, iperuricemia, intolleranza al glucosio, alterazione dell'equilibrio acidobase	
metolazone	2,5	10			
indapamide	2,5	10			
<b>diuretici risparmiatori di potassio</b>					
	<b>+ACEi/ARB</b>	<b>-ACEi/ARB</b>	<b>+ACEi/ARB</b>	<b>-ACEi/ARB</b>	
amiloride	2,5	5	20	40	iperpotassiemia, eruzione cutanea
triamterene	25	50	100	200	iperpotassiemia
spironolattone	12,5-25	50	50	100-200	iperpotassiemia, ginecomastia
canrenone	12,5-25	50	50	100-200	iperpotassiemia, ginecomastia
eplerenone	12,5-25	50	50	100-200	iperpotassiemia
Modificata da: Dickstein 2008					

**Tabella 5. Diuretici (per via orale): dosaggi ed effetti collaterali**

I supplementi di potassio per via orale sono efficaci nel mantenimento delle riserve di potassio durante il trattamento con diuretici; nei casi gravi si possono somministrare supplementi di magnesio (Salomon 1987). L'uso di tutti i diuretici risparmiatori di potassio va controllato attraverso misurazioni ripetute della creatinina e del potassio sierici. Un approccio pratico prevede il controllo della creatinemia e della kaliemia ogni 5-7 giorni dall'inizio del trattamento fino a quando i valori non si stabilizzano. Successivamente, i controlli possono essere effettuati ogni 3-6 mesi.

### **ACE-inibitori in tutti i pazienti a meno che non vi siano controindicazioni**

Gli ACE-inibitori sono raccomandati nei pazienti con SC sintomatico dovuto a disfunzione sistolica ventricolare sinistra: l'ACE-inibizione migliora, infatti, sensibilmente la sopravvivenza e i sintomi e riduce il ricovero ospedaliero dei pazienti con SC moderato e grave associato a disfunzione sistolica ventricolare sinistra (CONSENSUS, SOLVD-T, V-HeFT II) **(livello di prova I)**.

In assenza di congestione, gli ACE-inibitori dovrebbero essere prescritti da soli; in presenza di congestione, gli ACE-inibitori dovrebbero essere prescritti in associazione al diuretico. Una metanalisi condotta su 12.763 pazienti con disfunzione ventricolare sinistra e/o SC facenti parte di cinque larghi studi controllati, di cui tre comprendenti pazienti post infartuati, ha dimostrato che l'ACE-inibizione riduce sensibilmente la mortalità, i ricoveri ospedalieri per SC e il re-infarto, indipendentemente dall'età, dal genere e dall'uso concomitante di diuretici, aspirina e beta-bloccanti (Flather 2000). I benefici sono risultati evidenti qualsiasi fosse la funzione ventricolare sinistra basale. Inoltre gli ACE-inibitori possono prevenire l'ulteriore deterioramento della funzione ventricolare sinistra e attenuare l'ulteriore dilatazione cardiaca. Gli effetti collaterali più gravi o frequenti sono l'ipotensione, la sincope, l'insufficienza renale, l'iperkalemia, la tosse e l'angioedema. In questi casi, l'ACE-inibitore va sostituito con gli antagonisti del recettore dell'angiotensina, meglio tollerati. Variazioni nella pressione sistolica e diastolica e aumenti della creatinina plasmatica sono in genere minimi nei pazienti normotesi. Un'insufficienza renale moderata e una pressione arteriosa relativamente bassa (creatininemia fino a 250 µmol/L o 3 mg/dL e pressione sistolica  $\geq 90$  mmHg) non rappresentano controindicazioni al trattamento con ACE-inibitori. La creatinina plasmatica può aumentare del 10-15% nei pazienti con SC grave, indipendentemente dal valore basale. Nella maggior parte di questi pazienti, se il trattamento viene continuato, i livelli della creatinina rimarranno stabili o diminuiranno verso i valori di pretrattamento. Va sottolineato che in generale la mortalità è maggiore tra i pazienti con elevata creatinemia e che questi pazienti in particolare traggono vantaggio dal trattamento con ACE-inibitori.

Il rischio di ipotensione e di disfunzione renale aumenta nei pazienti con SC grave, in quelli trattati con elevate dosi di diuretici, nei pazienti anziani e nei pazienti con disfunzione renale o iposodiemia. Inoltre, le variazioni di potassio plasmatico sono in genere minime (0,2 mmol/L). Una leggera iperpotassiemia non costituisce una controindicazione all'uso degli ACE-inibitori, lo sono invece livelli di potassio plasmatico  $>5,5$  mmol/L.

In caso di prescrizione di diuretici risparmiatori di potassio per la correzione dei livelli di potassio plasmatico, questi dovranno essere sospesi all'inizio della terapia con ACE-inibitori. La stenosi bilaterale delle arterie renali e una storia di angioedema nel corso di una precedente terapia con ACE-inibitori rappresentano una controindicazione assoluta all'inizio del trattamento con ACE-inibitori. In questo caso, un sartano può essere preso in considerazione.

### Dosaggio degli ACE-inibitori

Questi farmaci non dovrebbero essere dosati sulla base del miglioramento sintomatico (**livello prova VI**); al fine di ridurre la morbilità e la mortalità a lungo termine, la somministrazione degli ACE-inibitori dovrebbe essere attuata alle dosi utilizzate nei larghi studi clinici controllati (ATLAS) (**livello prova II**). La dose dell'ACE-inibitore dovrebbe essere sempre bassa all'inizio e poi incrementata fino alla dose di riferimento.

L'effetto dell'ACE-inibizione nello SC è stato provato con dosi di riferimento che sono in genere più elevate di quelle usate nella pratica clinica. Inoltre, nello studio ATLAS, la morbilità espressa come ricoveri ospedalieri per SC è stata minore nei pazienti con posologia degli ACE-inibitori più alta che in quelli con regime più basso. I dosaggi iniziali e di mantenimento degli ACE-inibitori consigliati e approvati per il trattamento dello SC in Europa sono indicati in tabella 6 (qui di seguito). La tabella 7 (a pagina 28) e la tabella 8 (a pagina 29) raccolgono alcuni consigli relativi all'avvio della terapia con un ACE-inibitore e gli eventuali problemi correlati.

### Sartani (AT2 bloccanti) nei pazienti intolleranti agli ACE-inibitori

I bloccanti del recettore dell'angiotensina II sono una buona alternativa per i pazienti che non tollerano gli ACE-inibitori a causa di tosse, ipotensione sintomatica o disfunzione renale (VAL-HeFT, RESOLVD, CHARM alternative) (**livello di prova I**). Essi infatti riducono significativamente la mortalità cardiovascolare e i ricoveri per SC, senza significativi effetti collaterali quando confrontati con placebo. Confronti diretti con gli ACE-inibitori nello SC cronico non hanno dimostrato la superiorità dei sartani; pertanto nei pazienti con SC, l'ACE-inibitore dovrebbe costituire la prima scelta terapeutica (OPTIMAAL, CHARM) (**livello di prova I**).

### Effetti collaterali

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

farmaco	dose di avvio	dose di mantenimento
<b>ACE-inibitori</b>		
benazepril	2,5 mg 1 v/dì	5-10 mg 2 v/dì
captopril	6,25 mg 3 v/dì	25-50 mg 3 v/dì
enalapril	2,5 mg 2 v/dì	10-20 mg 2 v/dì
fosinopril	5-10 mg 1 v/dì	20-40 mg 1 v/dì
lisinopril	2,5-5 mg 1 v/dì	20-40 mg 1 v/dì
perindopril	2 mg 1 v/dì	4-8 mg 1 v/dì
quinapril	2,5-5 mg 1 v/dì	5-10 mg 1-2 v/dì
ramipril	1,25-2,5 mg 1 v/dì	5-10 mg 1 v/dì
trandolapril	1 mg 1 v/dì	4 mg 1 v/dì
zofenopril	7,5 mg 1 v/dì	30 mg 1 v/dì
<b>AT 2 bloccanti</b>		
candersartan cilexetil	8 mg 1 v/dì	16-32 mg 1 v/dì
losartan	25 mg 1 v/dì	50-100 mg 1 v/dì
valsartan	40 mg 1 v/dì	80-320 mg 1 v/dì

Tabella 6. Dosi di ACE-inibitori e AT 2 bloccanti con indicazione per lo SC in scheda tecnica

- Cominciare con una dose bassa
- Valutare la necessità e il dosaggio di diuretici e vasodilatatori
- Evitare l'eccessiva diuresi prima del trattamento.
- Ridurre o sospendere gli eventuali diuretici per 24 ore
- Può essere opportuno iniziare il trattamento la sera, in posizione supina, per minimizzare il potenziale effetto negativo sulla pressione anche se non esistono dati in pazienti con SC a sostegno di questa misura
- Avvio da effettuarsi dallo specialista in caso di:
  - eziologia non definita
  - malattia valvolare come causa primaria
  - SC grave
  - pressione sistolica <100 mm Hg
  - creatininemia >150 µmol/L o 1,8 mg/dL
  - sodiemia <135 mmol/L
  - dose di furosemide in atto >75 mg/di
- Informare il paziente dei benefici attesi: miglioramento dei sintomi, prevenzione dello scompenso e potenziale prolungamento della vita.
- Avvertire il paziente che il miglioramento sintomatologico avverrà dopo qualche tempo (settimane, mesi) e informarlo dei principali effetti secondari (ipotensione sintomatica, tosse)
- Raddoppiare la dose a intervalli almeno quindicinali
- Raggiungere la dose target o la massima tollerata
- Ricordare che un ACE-inibitore a bassa dose è meglio della non somministrazione di un ACE-inibitore
- Monitorare funzionalità renale, elettroliti e pressione arteriosa prima di avviare il trattamento e poi 1-2 settimane dopo ogni incremento di dose, a 3 mesi e poi a intervalli di 6 mesi; nel caso in cui il trattamento vari; più frequentemente nei pazienti con storia passata o presente di disfunzione renale o alterazione degli elettroliti plasmatici e durante ogni ricovero in ospedale

**Tabella 7. Consigli per l'avvio di un ACE-inibitore**

### **Dosaggi**

Le dosi dei sartani (o AT2 bloccanti) studiati sono riportate nella tabella 5 a pagina 25. Il fatto che le basse dosi utilizzate nell'ELITE II e nell'OPTIMAAL (losartan 50 mg/di) fossero associate con un'assenza di beneficio per i sartani verso il captopril, mentre le alte dosi di candesartan (*target* 32 mg/di) o valsartan (320 mg/di) fossero associate a un significativo miglioramento prognostico (CHARM Added and Alternative e VAL-HeFT) fa supporre che sia richiesta un'alta dose di sartano per ottenere benefici almeno pari a quelli dell'ACE-inibitore (**livello prova I**). Lo studio HEAAL ha dimostrato la maggiore efficacia di elevate dosi di losartan (150 vs 50 mg/di) in pazienti con SC da disfunzione sistolica (FE <40%) intolleranti agli ACE-inibitori. E' raccomandabile un avvio a bassa dose con graduali incrementi sotto controllo come per l'ACE-inibitore, anche se i sartani sembrano meglio tollerati dell'ACE-inibitore.

### **Beta-bloccanti in tutti i pazienti clinicamente stabili, in assenza o con minimi segni di ritenzione idrica, a meno che non esistano controindicazioni**

I beta-bloccanti costituiscono l'unica classe di farmaci che induce un significativo miglioramento della funzione ventricolare sinistra, in pazienti con e senza eziologia ischemica. Sono, pertanto, consigliati per il trattamento di tutti i pazienti con SC stabile, lieve, moderato e grave

**Ipotensione asintomatica:** usualmente non richiede cambiamenti di terapia

**Ipotensione sintomatica:** se compaiono capogiri, confusione mentale, eccetera, sospendere nitrati, calcioantagonisti o altri vasodilatatori. Se non vi sono segni di congestione, ridurre la dose di diuretico. Se queste misure non risolvono, considerare il sartano e chiedere consulto specialistico

**Tosse:** frequente nei pazienti fumatori cronici e broncopneuropatici escludere che sia sintomo di congestione polmonare; se effetto collaterale dell'ACE-inibitore (circa 5%), sostituire con sartano.

**Funzione renale peggiorata:** piccoli incrementi di urea, creatinina e potassio sierici sono attesi con l'avvio della terapia: se non danno sintomi non è necessaria variazione della terapia.

Incrementi fino a 50% del valore basale o fino a 200 µmol/L o 2,5 mg/dL sono tollerabili.

Incrementi di potassio fino a 5,5 mmol/L sono tollerabili.

Se azotemia, creatininemia e potassiemia salgono maggiormente considerare la sospensione di altri farmaci nefrotossici (FANS), vasodilatatori non essenziali (calcioantagonisti, nitrati), supplementi o risparmiatori di potassio (triamterene, amiloride) e, se non c'è congestione, ridurre la dose di diuretico. Considerare il sartano e chiedere visita specialistica.

Se la funzionalità renale peggiora ulteriormente (potassio >6 mmol/L, creatininemia raddoppiata o >350 µmol/L o 3,5 mg/dL) sospendere l'ACE-inibitore e chiedere visita specialistica.

**Tabella 8. Problemi correlabili alla terapia con ACE-inibitori**

derivante da cardiomiopatia ischemica e non, associate a ridotta FE ventricolare sinistra, in classe NYHA II-IV, in terapia standard, inclusi diuretici e ACE-inibitori, a meno che non vi sia una specifica controindicazione (**livello di prova I**). Nei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra sistolica asintomatica e sintomatica, conseguente a IM acuto, si raccomanda la somministrazione di beta-bloccanti in aggiunta all'ACE-inibizione per ridurre la mortalità (**livello di prova II**). Nei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra asintomatica di natura non ischemica, l'utilizzo del beta-bloccante è accettato pur in assenza di specifici studi (**livello di prova VI**). La prima raccomandazione si basa sui dati ottenuti da molti grandi studi randomizzati condotti su pazienti in classe NYHA II-IV, utilizzando il carvedilolo (ANZ, COPERNICUS, US CARVEDILOL) il bisoprololo (CIBIS-II) il metoprololo succinato (MDC, MERIT-HF, RESOLVD Beta-Blocker) e il nebivololo (SENIORS); la seconda sullo studio CAPRICORN in cui è stata valutata l'efficacia del carvedilolo. Carvedilolo, bisoprololo e metoprololo sono stati associati a una riduzione a lungo termine della mortalità totale, della mortalità cardiovascolare, della morte improvvisa e della morte dovuta a progressione dello SC.

Inoltre, la terapia con beta-bloccante riduce i ricoveri (per tutte le cause, per causa cardiovascolare e per SC), migliora la classe funzionale e rallenta la progressione della malattia. I benefici del beta-bloccante sono stati costantemente osservati in sottogruppi di diversa età, sesso, classe funzionale, FE ventricolare sinistra e cardiopatie di base e sono additivi ai benefici indotti dalla inibizione dell'asse renina-angiotensina ottenuto con ACE-inibitore o sartano. Gli effetti positivi sono additivi a quelli indotti dagli ACE-inibitori (CARMEN, COPERNICUS) (**livello di prova I**).

Sebbene sia stato dimostrato che molti beta-bloccanti usati per il trattamento dello SC cronico favoriscono una riduzione della mortalità e dei ricoveri ospedalieri, non è tuttora definito se si tratti di un effetto di classe, cioè legato al solo blocco dei recettori adrenergici: per esempio, nel *trial* BEST, nel quale era valutato il bucindololo, è risultato un vantaggio non significativo sulla sopravvivenza (**livello di pro-**

**va II).** Quindi, al momento, si possono consigliare solo il bisoprololo, il carvedilolo, il metoprololo succinato e il nebivololo. Nello studio COMET, nel quale è stato eseguito un confronto diretto tra metoprololo tartrato ( $\beta$ 1-selettivo) e carvedilolo (non selettivo) la mortalità totale è risultata ridotta in misura maggiore dal carvedilolo. Il possibile (anche se non ancora certo) vantaggio terapeutico del carvedilolo potrebbe essere spiegato da un blocco adrenergico più completo e dal contemporaneo blocco dei recettori alfa, o da altri effetti ancillari, come l'effetto antiossidante; tuttavia, sui risultati di questo *trial* vengono sollevati notevoli dubbi, oltre che sul tipo di preparazione farmaceutica di metoprololo usata, anche sulle dosi del farmaco, inferiori rispetto a quelle di precedenti *trial*. Nello studio SENIORS è stata dimostrata l'efficacia del nebivololo in pazienti anziani con SC nel ridurre l'*end-point* combinato mortalità globale e ospedalizzazioni per cause cardiovascolari. Sono necessari ulteriori dati per stabilire gli effetti dei beta-bloccanti in certi gruppi demografici, quali per esempio i soggetti anziani (>75 anni) o i pazienti con fibrillazione atriale e/o comorbidità. Gli studi epidemiologici fino a oggi pubblicati suggeriscono un'efficacia del beta-bloccante anche in sottogruppi finora poco studiati.

### **Effetti collaterali**

I beta-bloccanti possono ridurre eccessivamente la frequenza cardiaca, indurre una temporanea depressione miocardica e accelerare l'insorgenza dello SC. Inoltre, i beta-bloccanti possono provocare o peggiorare l'asma bronchiale e indurre una vasocostrizione periferica. L'azione dei beta-bloccanti è bifasica: un'azione farmacologica immediata e transitoria strettamente legata al blocco dei recettori beta, che tra l'altro comporta una riduzione della funzione inotropica; un'azione biologica che, attraverso la modificazione di espressioni genetiche, modifica aspetti fondamentali della biologia miocardica, inducendo un aumento dell'inotropismo e un rimodellamento favorevole della struttura del cuore. L'effetto biologico richiede mesi per esprimersi in modo clinicamente significativo. Pertanto, la terapia deve essere iniziata sotto attento controllo, perché inizialmente sarà operativo solo l'effetto farmacologico. La tabella 9 a pagina 31 contiene le raccomandazioni per l'uso dei beta-bloccanti nella pratica clinica e le relative controindicazioni. La tabella 10 a pagina 32 mostra i possibili problemi legati alla terapia con beta-bloccante.

### **Dosaggi**

La tabella 11 a pagina 32 mostra lo schema di somministrazione iniziale e successiva dei farmaci usati negli studi più importanti. La dose, inizialmente bassa, deve essere aumentata lentamente e progressivamente, fino a quella di riferimento usata nei *trial* clinici. Le analisi degli effetti correlati alla dose nei *trial* MERIT-HF e CIBIS II mostrano un effetto benefico sulla sopravvivenza significativo anche per le basse dosi (**livello di prova I**). Poiché anche una bassa dose di beta-bloccante è superiore a nessuna dose, l'introduzione del beta-bloccante dovrebbe essere tentata in tutti i pazienti, ma la fase di aggiustamento posologico deve essere lenta. Riguardo alla possibilità di far precedere il trattamento con beta-bloccanti a quello con ACE-inibitori, rispetto all'abituale schema che prevede l'ACE-inibitore come farmaco iniziale, lo studio CIBIS-III ha dimostrato la sostanziale equivalenza delle due strategie. È stato comunque posto il dilemma se sia sempre corretto massimizzare il trattamento con ACE-inibitore e poi passare al beta-bloccante o utilizzare basse dosi di entrambi sino dall'inizio; non c'è una indicazione ancora definita, ma probabilmente sfruttare entrambi i principi attivi a basso dosaggio può portare un miglioramento emodinamico maggiore che facilita l'*up-titration* di entrambi i principi attivi. La tabella 12 a pagina 32 mostra le modalità di ripristino della terapia con beta-bloccanti dopo un'eventuale sospensione.

- Il trattamento può essere avviato dal medico di medicina generale esperto nella gestione dello SC cronico.
- Le controindicazioni sono:
  - asma bronchiale
  - grave malattia bronchiale
  - bradicardia sintomatica o ipotensione
- I seguenti pazienti devono essere seguiti dallo specialista o in collaborazione con lo specialista:
  - SC grave in classe III/IV
  - eziologia sconosciuta
  - controindicazioni relative: bradicardia, ipotensione
  - intolleranza alle basse dosi
  - sospensione dei beta-bloccanti precedentemente somministrati a causa dei sintomi
  - sospetto di asma o malattia bronchiale
- I pazienti dovrebbero essere in terapia di base con ACE-inibitori o, se intolleranti, con sartano.
- Le condizioni del paziente devono essere relativamente stabili senza necessità di terapia inotropica endovenosa e senza segni di marcata ritenzione di liquidi.
- Iniziare con una dose molto bassa fino ad arrivare alle dosi di mantenimento che si sono dimostrate efficaci nei *trial* di riferimento.
- La dose deve essere raddoppiata ogni 1-2 settimane, se la dose precedente è stata ben tollerata.
- Nella maggior parte dei pazienti l'aggiustamento posologico può essere effettuato in ambulatorio.
- Raggiungere la dose *target* o, almeno, la massima tollerata.
- Ricordare che un beta-bloccante a bassa dose è meglio che non somministrare alcun beta-bloccante.
- Monitorare la frequenza cardiaca, la pressione arteriosa, lo stato clinico (sintomi, segni di congestione o bassa portata, peso corporeo).
- Controllare la funzionalità renale e gli elettroliti 1-2 settimane dopo l'avvio della terapia e 1-2 settimane dopo l'ultimo incremento di dose.
- Non sospendere bruscamente il beta-bloccante (rischio di *rebound* con aumento dell'ischemia miocardica e di aritmie).
- Consultare lo specialista prima di sospendere definitivamente il trattamento.
- Informare il paziente dei benefici attesi: miglioramento dei sintomi, prevenzione dello scompenso e aumento della sopravvivenza.
- Avvertire il paziente che il miglioramento sintomatologico avverrà dopo qualche tempo (3-6 mesi) e informarlo che un temporaneo peggioramento all'avvio è possibile.
- Spiegare al paziente di riferire ogni segnale di deterioramento (per esempio l'aumento di peso) e che questo peraltro può essere usualmente facilmente trattato.
- Raccomandare al paziente di non sospendere autonomamente il farmaco.

**Tabella 9. Raccomandazioni per la terapia iniziale con beta-bloccante**

### **Digitale per il trattamento dei sintomi di SC, a meno che non vi siano controindicazioni**

I glicosidi cardiaci sono indicati per il controllo della frequenza cardiaca in pazienti con fibrillazione atriale e per qualsiasi grado di SC sintomatico, indipendentemente dal fatto che sia causato o no da una disfunzione ventricolare sinistra, con lo scopo di migliorare la funzione ventricolare e i sintomi (**livello di prova II**). La combinazione di digossina e beta-bloccante appare superiore rispetto all'uno o all'altro agente da solo in pazienti con fibrillazione atriale (Khand 2003) (**livello di prova II**).

<p><b>Peggioramento del compenso</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Se compare congestione raddoppiare la dose di diuretico; se non bastasse, dimezzare quella del beta-bloccante</li> <li>• In caso di astenia marcata e/o bradicardia dimezzare la dose di beta-bloccante</li> <li>• In caso di deterioramento grave, dimezzare la dose del beta-bloccante e indirizzare dallo specialista</li> </ul>
<p><b>Bradycardia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Se la frequenza cardiaca è &lt;50 m e vi sono sintomi, dimezzare il beta-bloccante e avviare il paziente allo specialista</li> <li>• Considerare la reale necessità di altri farmaci bradicardizzanti (digitale, amiodarone, ivabradina) e sospenderli se possibile</li> <li>• Eseguire un ECG per escludere blocco atrio-ventricolare; se presente inviare il paziente allo specialista</li> </ul>
<p><b>Ipotensione sintomatica</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Considerare la sospensione di nitrati, calcioantagonisti e altri vasodilatatori</li> <li>• Se vi è assenza di segni di congestione ridurre la dose di diuretico</li> <li>• Se queste misure non bastano inviare il paziente allo specialista</li> </ul>

**Tabella 10. Problemi correlabili alla terapia con beta-bloccanti**

Beta-bloccante	Dose iniziale (mg)	Incrementi (mg/giorno)	Dose ottimale (mg/giorno)	Periodo di titolazione
bisoprololo	1,25	2,5-3,75-5-7,5-10	10	2-4 settimane
metoprololo succinato*	12,5 / 25	25, 50, 100, 200	200	2-4 settimane
carvedilolo	3,125	6,25-12,5-25-50	50	2-4 settimane
nebivololo	1,25	2,5-5-10	10	2-4 settimane

\* Non disponibile in Italia  
Modificata da: Dickstein 2008

**Tabella 11. Dose iniziale, dose ottimale e schema di titolazione degli agenti beta-bloccanti secondo i trial controllati di riferimento**

Tipologia pazienti	Gestione
Pazienti che hanno sospeso il farmaco da meno di 72 ore, senza avere presentato segni di shock cardiogeno	Possibile riprendere la dose assunta prima della sospensione
Pazienti che hanno interrotto il farmaco per un periodo compreso tra 72 ore e 7 giorni	Ricominciare con metà dose
Pazienti che hanno interrotto per più di 7 giorni o che hanno presentato gravi forme di SC	Ricominciare dalla dose iniziale

**Tabella 12. Ripristino della terapia con beta-bloccanti dopo sospensione**

Nei pazienti in ritmo sinusale sintomatici nonostante ACE-inibitore, beta-bloccante e diuretici, la digossina è consigliata per ridurre i sintomi e migliorare le condizioni cliniche (e quindi ridurre i ricoveri) (**livello di prova II**). Non è stato dimostrato un chiaro impatto favorevole sulla sopravvivenza (**livello di prova I**) (Uretsky 1993; Packer 1993; The Digitalis Investigation Group 1997). Tuttavia, oltre a ridurre le ospedalizzazioni, a bassa dose la digossina migliora forse la prognosi (Ahmed 2006).

La digossina e la digitossina sono i glicosidi cardiaci più frequentemente usati: essi hanno effetti farmacodinamici identici, ma profili farmacocinetici diversi. La digossina viene eliminata per via renale. Per contro, la digitossina viene metabolizzata dal fegato ed è potenzialmente utile nella disfunzione renale e nei pazienti anziani. Le controindicazioni all'uso di glicosidi cardiaci comprendono la bradicardia, il blocco atrio-ventricolare di secondo e terzo grado, la *sick-sinus syndrome*, la sindrome del seno carotideo, la sindrome di Wolff-Parkinson-White, la cardiomiopatia ostruttiva ipertrofica, l'ipopotassiemia e l'ipercalcemia.

### **Dosaggi**

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

### **Effetti collaterali**

La digossina ha uno stretto range terapeutico con frequente comparsa di aritmie e effetti collaterali gastrointestinali. Occorre considerare che numerosi farmaci possono alterare la concentrazione sierica di digitale. La determinazione della digossinemia è raccomandata: nell'anziano, nell'insufficienza renale, quando vi è il sospetto di scarsa aderenza alle prescrizioni da parte del paziente, nel caso di sospetto sovradosaggio (nausea, bradicardia, disturbi visivi), durante trattamento associativo con amiodarone e altri farmaci che interferiscono sulla digossinemia (amiloride, triamterene, spironolattone, antibiotici che prevengono l'inattivazione batterica intestinale), in occasione di significative variazioni terapeutiche che possono modificare il quadro elettrolitico e/o la funzionalità renale.

### **Sospensione di farmaci che notoriamente possono peggiorare le condizioni cliniche dei pazienti (per esempio gli anti infiammatori non steroidei, la maggior parte degli antiaritmici e dei calcioantagonisti (livello di prova II)**

Gli antinfiammatori non steroidei possono provocare un peggioramento dello SC (Heerdink 1998; Herchuelz 1989); l'uso di antiaritmici, con l'eccezione dell'amiodarone, è associato a una prognosi peggiore quando sono somministrati a pazienti con SC e fibrillazione atriale (Flaker 1992). I calcioantagonisti non diidropiridinici sono controindicati nello SC.

### **Tutte le opzioni considerate di classe I per i pazienti nello stadio I e II (livello di prova: I, II, e VI come ritenute appropriate)**

### **Aggiunta di un bloccante dei recettori per l'angiotensina a un ACE-inibitore per i pazienti sintomatici con ACE-inibitore, beta-bloccante e diuretici**

Nei pazienti che rimangono sintomatici l'associazione degli ACE-inibitori con i bloccanti dei recettori per l'angiotensina riduce la mortalità cardiovascolare (CHARM added) (**livello di prova II**) e i ricoveri ospedalieri dovuti a peggioramento dello SC (CHARM added) (**livello di prova I**). In questi pazienti i risultati di due grandi *trial* (VAL-HeFT e CHARM added) suggeriscono un ruolo benefico della duplice inibizione del sistema renina-angiotensina, attraverso l'inibizione dell'enzima di conversione e il blocco recettoriale. La pur limitata incidenza di sospensioni farmacologiche dovute a ipotensione sintomatica, disfunzione renale o iperpotassiemia in entrambi i *trial* indica la necessità di un attento monitoraggio pressorio della pressione arteriosa, della funzionalità renale e degli elettroliti. Gli effetti positivi dell'aggiunta del sartano all'ACE-inibitore nei pazienti più gravi sono indipendenti dalla concomitante somministrazione di beta-bloccante.

### **Utilizzo della combinazione idralazina-nitrati in pazienti di etnia nera con SC sintomatico in terapia ottimale con ACE-inibitori, beta-bloccanti e diuretici** (Taylor 2004) (**livello di prova II**)

## **Trattamento invasivo**

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

I *pacemaker* convenzionali non hanno un ruolo definito nel trattamento dello SC a eccezione delle tradizionali indicazioni legate alla presenza di bradiaritmie. Il *pacemaker* bicamerale sincrono è preferito per il trattamento delle bradiaritmie (**livello di prova VI**) benché due ampi studi (The Canadian Trial of Physiologic Pacing e the Mode Selection Trial) non abbiano dimostrato un vantaggio prognostico (sopravvivenza senza ictus) dell'uso della stimolazione bicamerale in rapporto alla semplice funzione domanda ventricolare destra. Anche i benefici soggettivi sulla qualità di vita dei pazienti sono dubbi (Connolly 2000; Lamas 2002; Newman 2003). Una condizione aggravante la disfunzione cardiaca è l'asinchronia funzionale intraventricolare sinistra o interventricolare dovuta a un disturbo della conduzione intraventricolare, in genere blocco di branca sinistra, o ad alterazioni della coordinazione meccanica del ventricolo sinistro. In queste condizioni la stimolazione elettrica simultanea dei due ventricoli, ottenuta associando alla stimolazione endocardica del ventricolo destro la stimolazione epicardica del ventricolo sinistro, usualmente applicata alla parete postero-laterale (con catetere allocato nel seno coronarico), modificando la sequenza di eccitazione-contrazione ventricolare riduce/annulla l'asinchronia intra/interventricolare. Stanti questi effetti la stimolazione biventricolare viene denominata terapia di resincronizzazione. In alcuni studi randomizzati questa terapia ha indotto un miglioramento dei sintomi e della tolleranza allo sforzo (CONTAK-CD, PATH-CHF, MUSTIC e MIRACLE) (**livello di prova I**), una riduzione dei volumi ventricolari e del rigurgito mitralico, l'incremento della funzione sistolica ventricolare (MIRACLE) (**livello di prova II**) e la riduzione della morbidità. Nello studio COMPANION, condotto in pazienti in classe NYHA III-IV, con FE  $\leq$ 35%, con QRS >120 msec, in terapia medica ottimale, la resincronizzazione con *pacemaker* biventricolare (CRT) determinava una riduzione relativa della mortalità del 24% ( $p=0,06$ ), mentre l'associazione di una funzione di defibrillazione (CRT-D) la riduceva del 36% ( $p=0,003$ ) in un *follow-up* di 16 mesi. Il *trial* CARE-HF, che randomizzava pazienti con dissinchronia ven-

tricolare e/o QRS  $\geq 150$  msec, ha dimostrato una significativa riduzione relativa sia della mortalità per ogni causa (36%,  $p < 0,001$ ) sia dell'evento composito morte/ospedalizzazioni per cause cardiovascolari (37%  $p < 0,001$ ). *Trial* recenti evidenziano un possibile impatto positivo della CRT sulla capacità funzionale e sul rimodellamento inverso anche in pazienti con SC lievemente sintomatico, in particolare nei soggetti con QRS  $> 150$  msec (REVERSE, MADIT-CRT, RAFT); ciò in accordo con la prova di una sostanziale equivalenza nell'entità della dissincronia fra pazienti in II e in III-IV classe NYHA (Bleeker 2006). Alcuni pazienti trattati con CRT non traggono beneficio dalla terapia pur rientrando nei criteri di selezione. Pertanto l'identificazione dei candidati alla terapia è importante ed è ancora in fase di definizione (Willerson 2004; McAlister 2006; Chung 2008; Van Bommel 2010).

**Uso del defibrillatore intracardiaco in pazienti con cardiomiopatia dilatativa non ischemica o con cardiopatia ischemica (almeno 40 giorni dopo un IM) con una FE ventricolare sinistra uguale o inferiore al 35% in classe NYHA II-III e in terapia medica cronica ottimale con aspettativa di vita superiore a un anno**

La terapia con ICD (Intracardiac Cardioverter Defibrillator) è raccomandata per migliorare la sopravvivenza in pazienti che sono sopravvissuti a un arresto cardiaco o che hanno una tachicardia ventricolare sostenuta non tollerata o associata a una ridotta funzione sistolica ventricolare sinistra (AVID, CIDS, CASH) (**livello di prova I**). Una metanalisi dei 3 *trial* ha dimostrato una riduzione della mortalità totale del 28%. Il beneficio maggiore è evidente tra i pazienti con cardiopatia più avanzata (FE  $< 35\%$ ) (Connolly 2000). L'impianto di un ICD in combinazione col *pacing* biventricolare può essere preso in considerazione in pazienti che rimangono sintomatici con grave SC (NYHA III-IV) con FE  $\leq 35\%$ , con QRS  $> 120$  msec per migliorare la morbilità e/o la mortalità (COMPANION) (**livello di prova II**). L'impianto di ICD (almeno 40 giorni dopo un IM) è ragionevole in pazienti con FE  $< 30-35\%$  sintomatici nonostante la terapia ottimale con ACE-inibitori, sartani, beta-bloccanti e un antagonista dell'aldosterone, se indicato, per ridurre la morte improvvisa (**livello di prova I**). In pazienti con tachicardia ventricolare sostenuta o fibrillazione ventricolare documentate, l'impianto di ICD è estremamente efficace per evitare le recidive, con riduzione della morbilità e del numero di ospedalizzazioni. L'indicazione non può essere generalizzata a tutti i pazienti con SC per il limitato *follow-up*, per i criteri di selezione variabili, per il rischio legato all'impianto e per i costi elevati. Lo studio SCD-HeFT (2.521 pazienti con SC e FE  $< 35\%$ , randomizzati a placebo, amiodarone, o impianto di ICD monocamerale, con un *follow-up* mediano di 45,5 mesi) ha mostrato una riduzione della mortalità nel gruppo ICD (RR 23%,  $p = 0,007$ ), mentre non è emersa alcuna differenza di sopravvivenza tra i gruppi randomizzati a placebo o ad amiodarone. Alcune recenti metanalisi hanno valutato l'effetto dell'impianto di ICD sulla mortalità per qualunque causa in pazienti sintomatici con FE ventricolare sinistra ridotta (Cleland 2004; Nanthakumar 2004; Desai 2004). Lo studio EVADEF ha dimostrato che l'impianto di ICD riduce efficacemente la morte improvvisa anche in pazienti lievemente sintomatici (Majon 2010). Non è dimostrato che i pazienti con cardiomiopatia dilatativa si avvantaggino in misura minore dal trattamento con ICD, ma, dal momento che la prognosi è migliore in questa categoria di soggetti, i benefici in termini assoluti potrebbero risultare inferiori. Lo studio DEFINITE, condotto in pazienti con cardiomiopatia dilatativa non ischemica, non ha evidenziato effetti significativi sulla mortalità globale nei pazienti randomizzati a ICD, nonostante la riduzione della morte improvvisa.

### Utilizzo combinato di CRT e ICD

L'associazione CRT-ICD deve essere riservata ai pazienti considerati a rischio molto alto di morte improvvisa, nonostante la terapia medica ottimizzata e la sola CRT. Il rapporto costo-efficacia di tale trattamento non è tuttavia ancora stato definito (**livello di prova II**).

## Altri trattamenti

**Esercizio fisico terapeutico come approccio aggiuntivo al miglioramento clinico del paziente ambulatoriale (**livello di prova I**).**

## RACCOMANDAZIONI DI FORZA B

### Trattamento farmacologico

#### **Spironolattone/canrenone/eplerenone in pazienti in classe NYHA II-IV (con sintomi recenti o in atto) con funzione renale e potassiemia nella norma**

L'aldosterone ha un ruolo importante nella progressione dello SC. Esso infatti promuove la fibrosi miocardica e vascolare, la deplezione di magnesio e potassio, l'attivazione simpatica, l'inibizione parasimpatica e la disfunzione barocettoriale. L'ACE-inibizione sopprime solo parzialmente i livelli circolanti di aldosterone. Gli antagonisti dell'aldosterone sono raccomandati nei pazienti con SC grave (NYHA III-IV) da disfunzione sistolica già in terapia ottimizzata. In pazienti con comorbilità, in particolare disfunzione renale, è utile chiedere consiglio allo specialista. Lo spironolattone alla dose di 12,5-25 mg una volta al giorno aumenta la sopravvivenza e riduce la morbilità in tali pazienti qualsiasi sia l'eziologia dello SC (RALES) (**livello di prova II**). Simile efficacia è stata osservata anche nei pazienti meno compromessi nello studio EPHEBUS, con l'antagonista dell'aldosterone eplerenone, somministrato in pazienti con disfunzione sistolica postinfartuale per lo più sintomatici per SC in aggiunta a diuretico, ACE-inibitore e beta-bloccante ( $\pm$  digitale) (**livello di prova II**). Anche le ospedalizzazioni per causa cardiaca risultavano significativamente inferiori. L'eplerenone blocca più selettivamente i recettori mineralcorticoidi piuttosto che i glucocorticoidi e i recettori del progesterone e degli androgeni e induce molto più raramente ginecomastia dello spironolattone. Entrambi i farmaci espongono al rischio di iperkaliemia. Nello studio EMPHASIS-HF è stata dimostrata l'efficacia dell'eplerenone anche in pazienti in classe NYHA II con riduzione del 37% del rischio dell'*end-point* primario (morte per cause cardiovascolari e ospedalizzazione per SC), a fronte di un lieve incremento del rischio di iperkaliemia. La tabella 13 a pagina 37 riporta alcune considerazioni sulla somministrazione e il dosaggio dello spironolattone.

#### **Utilizzo di ivabradina in pazienti con frequenza cardiaca $\geq 70$ bpm, con FE del ventricolo sinistro $\leq 35\%$ , in ritmo sinusale e in terapia beta-bloccante ottimizzata**

In un recente studio (Swedberg 2010) l'aggiunta di ivabradina in pazienti con FC  $\geq 70$  bpm, in ritmo sinusale, in terapia beta-bloccante ottimizzata, con FE  $\leq 35\%$ , di eziologia ischemica o non ischemica ha mostrato una riduzione del 18% dell'*end-point* composito primario (mortalità cardiovascolare e ospedalizzazione per SC) e del 26% della mortalità per SC (**livello di prova II**).

- Considerare se il paziente ha SC grave (NYHA III-IV) nonostante l'ACE-inibitore/diuretico.
- Controllare il potassio plasmatico (<5,0 mmol/L) e la creatininemia (<2,5 mg/dL negli uomini, <2,0 mg/dL nelle donne).
- Informare il paziente dei benefici attesi: il miglioramento sintomatico è atteso dopo alcune settimane di trattamento.
- Consigliare al paziente di evitare FANS autogestiti.
- Avvisare il paziente che in caso di diarrea e/o vomito deve sospendere il farmaco e consultare il medico.
- Iniziare con 25 mg di spironolattone al giorno.
- Controllare il potassio plasmatico e la creatininemia dopo 4-6 giorni
  - In presenza di valori di potassio plasmatico >5-5,5 mmol/L, ridurre la dose del 50%.
  - Sospendere se il potassio plasmatico è >5,5 mmol/L e chiedere consulto specialistico.
- Considerare che molti sali a basso contenuto di sodio contengono potassio.
- Se dopo un mese i sintomi persistono e la potassiemia è normale, aumentare fino a 50 mg al giorno.
- Controllare potassio plasmatico/creatininemia dopo 1 settimana.
- Controllare la funzione renale e gli elettroliti dopo 4, 8, 12 settimane di trattamento e poi dopo 6, 9, 12 mesi e poi dopo ogni 6 mesi.
- In presenza di valori di potassio plasmatico 5,0-5,5 mmol/L, o di creatinina fino a 200 µmol/L o 2,5 mg/dL ridurre la dose del 50% e fino anche a 25 mg a giorni alterni e monitorare gli esami ematochimici.
- Se potassio >5,5 mmol/L, o creatinina >200 µmol/L o 2,5 mg/dL sospendere il trattamento e chiedere consulto specialistico.

### Tabella 13. Considerazioni sulla somministrazione e il dosaggio di spironolattone

La strategia di controllo della frequenza cardiaca presenta efficacia sovrapponibile al controllo del ritmo in pazienti con SC sintomatico e fibrillazione atriale (**livello di prova II**).

## RACCOMANDAZIONI DI FORZA C

### Trattamento farmacologico

#### Aggiunta di vasodilatatori a un ACE-inibitore in pazienti già in terapia con digitale, diuretici e beta-bloccanti

Non esiste un ruolo specifico per i vasodilatatori nel trattamento dello SC cronico (FACET, HY-C, PRO-FILE) (**livello di prova I**) anche se i nitroderivati e, in casi selezionati, i calcioantagonisti diidropiridinici possono essere usati come terapia aggiuntiva per l'angina pectoris e l'ipertensione concomitante (**livello di prova VI**).

**Isosorbide dinitratodralazina - idralazina** (non in commercio in Italia)

Dosi relativamente elevate di idralazina (fino a 300 mg) associate a isosorbide dinitrato in dosi elevate (fino a 160 mg) senza ACE-inibizione possono avere qualche effetto benefico sulla mortalità, ma non sul numero di nuovi ricoveri per SC. Una combinazione di questo tipo e con queste dosi ha migliorato la capacità allo sforzo in un *trial* randomizzato (V-HeFT II) (**livello di prova II**). Non è stato dimostrato in modo definitivo che vi sia un beneficio quando i nitrati o l'idralazina vengono usati da soli in aggiunta all'attuale terapia. In caso di intolleranza agli ACE-inibitori e ai bloccanti dei recettori per l'angiotensina 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 (**livello di prova II**) (Taylor 2004).

### **Nitrati**

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

### **Nesiritide** (non in commercio in Italia)

Si tratta della forma ricombinante umana del BNP (peptide natriuretico di tipo B), del tutto analoga all'ormone endogeno; presenta proprietà di vasodilatazione venosa, arteriosa e coronarica, riducendo così pre e post-carico, aumenta la portata cardiaca e la filtrazione glomerulare, aumentando quindi la diuresi. La nesiritide può provocare ipotensione e peggioramento della funzione renale. Alcuni pazienti non rispondono alla terapia. Un *trial* clinico (VMAC) non ha dimostrato effetti positivi sul decorso clinico dei pazienti con SC (**livello di prova II**).

### **Aggiunta di farmaci calcio-sensibilizzanti a pazienti sintomatici in terapia massimale**

Alcuni dati suggeriscono che alcuni farmaci calcio-sensibilizzanti come il levosimendan sono sicuri e possono esercitare effetti benefici sui sintomi e sulla funzione d'organo (LIDO trial) (**livello di prova II**). Nei *trial* REVIVE-II il levosimendan ha dimostrato un vantaggio rispetto al placebo, ma i dati del *trial* SURVIVE, malgrado un iniziale beneficio, non hanno evidenziato differenze fra il trattamento con levosimendan e quello con dobutamina nella prognosi a lungo termine (Mebazaa 2007).

### **Utilizzo nei pazienti con SC di bloccanti dei recettori per l'angiotensina al posto di un ACE-inibitore in prima battuta e senza controindicazioni per quest'ultimo**

Non esistono studi che dimostrino che un bloccante dei recettori per l'angiotensina utilizzato come prima scelta sia superiore all'ACE-inibitore nei pazienti che tollerano quest'ultimo farmaco (**livello di prova II**).

### **Utilizzo di farmaci bloccanti dei recettori per l'angiotensina prima di un beta-bloccante in pazienti con SC già in terapia con ACE-inibitori**

Non esistono studi che dimostrino che un bloccante dei recettori per l'angiotensina aggiunto all'ACE-inibitore prima del beta-bloccante sia uguale o superiore alla aggiunta del beta-bloccante (**livello di prova I**).

### **Utilizzo di un calcioantagonista come trattamento antiischemico o antipertensivo in pazienti con SC**

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

### **Utilizzo routinario di supplementi nutrizionali (coenzima Q10, carnitina, taurina e antiossidanti) o terapie ormonali (ormone della crescita od ormoni tiroidei) per il trattamento dello SC (livello di prova VI).**

Un ampio studio clinico controllato e randomizzato (GISSI-HF) ha dimostrato un modesto vantaggio dell'utilizzo di acidi grassi polinsaturi omega-3 rispetto al placebo in pazienti con SC sintomatico, classe NYHA II-IV, indipendentemente dall'eziologia e dal grado di compromissione sistolica, per quanto riguarda la mortalità per tutte le cause e l'*end-point* combinato mortalità/ospedalizzazioni per causa cardiovascolare (**livello di prova II**).

## **Trattamento invasivo**

### **Ablazione con catetere a radiofrequenza**

L'ablazione con catetere può essere indicata nei pazienti con SC e tachicardie ventricolari sostenute o in pazienti selezionati con fibrillazione atriale (Hsu 2004). I dati relativi al ruolo dell'ablazione nella tachicardia ventricolare sostenuta nei pazienti con SC sono insufficienti. In alcuni pazienti, può rappresentare una terapia aggiuntiva ai defibrillatori impiantabili (**livello di prova VI**).

### **Chirurgia coronarica in pazienti con SC da disfunzione sistolica con indicazione a intervento di *by-pass* aortocoronarico**

Lo studio STICH non ha dimostrato differenze nell'*end-point* primario mortalità per tutte le cause in pazienti con FE  $\leq$ 35% e indicazione a intervento di *by-pass* fra quelli randomizzati a chirurgia coronarica e quelli randomizzati a sola terapia medica (**livello di prova II**).

## **RACCOMANDAZIONI DI FORZA D**

### **Terapia a lungo termine con inotropi positivi in infusione endovenosa intermittente (livello di prova VI)**

Sebbene i farmaci inotropi positivi possano migliorare la performance cardiaca nel breve e lungo periodo (Marius-Nunez 1996; Cesario 1998), la terapia orale con questi farmaci non ha migliorato i sintomi o lo stato clinico (Di Bianco 1989; Anderson 1991; Hatzizacharias 1999) ed è stata associata a un significativo incremento della mortalità, specialmente nei pazienti con SC avanzato. Nonostante questi risultati, alcuni autori hanno proposto che l'uso regolare e intermittente dei farmaci inotropi positivi dobutamina e milrinone in pazienti ambulatoriali, ma strettamente seguiti, potrebbe produrre qualche beneficio. Tuttavia, l'esperienza dell'uso a domicilio di agenti inotropi positivi in studi clinici controllati è scarsa. Pressoché tutti i dati disponibili derivano da studi aperti non controllati o da studi che paragonavano un agente inotropo all'altro senza un gruppo placebo. Molti studi ave-

vano una casistica ridotta e un *follow-up* breve e quindi non possono fornire informazioni affidabili sugli effetti del trattamento sul rischio di eventi cardiaci maggiori. Molti, se non tutti, i benefici osservati in questi studi potrebbero essere attribuiti all'aumento della assistenza e all'ottimizzazione della terapia concomitante piuttosto che all'uso degli inotropi positivi. E' stato pubblicato un solo studio controllato con placebo sull'uso intermittente endovenoso di agenti inotropi positivi e i risultati sono in accordo con quelli relativi all'uso continuativo di agenti inotropi per via orale (per esempio milrinone), che hanno mostrato una ridotta efficacia e sono stati interrotti prematuramente per un incremento del rischio di morte. In considerazione della mancanza di prove a sostegno della loro efficacia e delle preoccupazioni riguardanti la loro tossicità, l'uso intermittente di agenti inotropi positivi dovrebbe essere evitato anche nei casi di SC avanzato (Weber 1982; Cadel 1986; Applefeld 1987; Uretsky 1990, Packer 1991; Elis 1998; Cohn 1998). Anche se dal punto di vista dei dati della letteratura non ci sono ancora studi numericamente significativi, una possibile eccezione potrebbe essere rappresentata dal levosimendan. Il suo utilizzo potrebbe essere razionale poiché:

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

#### **Utilizzo di statine in pazienti con SC sintomatico**

Due ampi studi clinici controllati e randomizzati (CORONA e GISSI-HF) hanno mostrato che non esiste alcun beneficio clinico con l'utilizzo di rosuvastatina in pazienti con SC indipendentemente dall'eziologia ischemica o non ischemica (Tavazzi 208; McMurray 2009 (**livello di prova I**)).

#### **Farmaci bloccanti alfa-adrenergici**

Non è stata dimostrata l'efficacia dei farmaci bloccanti alfa-adrenergici nello SC (V-HeFT I) (**livello di prova II**).

#### **Utilizzo di un calcioantagonista come trattamento per lo SC**

I calcioantagonisti tipo diltiazem, verapamil, nifedipina sono sconsigliati nello SC dovuto a disfunzione sistolica e sono controindicati come terapia aggiuntiva ai beta-bloccanti (**livello di prova VI**). Calcioantagonisti più recenti (felodipina, amlodipina) in aggiunta alla terapia di base comprendente ACE-inibitori e diuretici non favoriscono la sopravvivenza rispetto al placebo (V-HeFT III, PRAISE) (**livello di prova I**).

**Utilizzo combinato della CRT con ICD in pazienti lievemente sintomatici ai fini del miglioramento della sopravvivenza e della capacità funzionale (livello di prova I).**

## Raccomandazioni per il trattamento dei pazienti con SC refrattario terminale (stadio D)

### RACCOMANDAZIONI DI FORZA A

#### Precoce identificazione e trattamento della ritenzione di liquidi (**livello di prova VI**)

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

Il trapianto cardiaco è una pratica accettata per il trattamento dello SC allo stadio terminale. Sebbene non siano mai stati condotti degli studi controllati, appare di tutta evidenza che il trapianto può migliorare in modo rilevante la sopravvivenza, la qualità della vita, la capacità di esercizio e il reinserimento nel lavoro rispetto al trattamento convenzionale, a condizione che vengano applicati degli adeguati criteri di selezione (**livello di prova VI**). Oltre alla scarsità dei donatori, il problema principale del trapianto è il rigetto dell'organo trapiantato, responsabile di una considerevole percentuale di morti nel primo anno dopo l'operazione (circa 20%). L'esito sul lungo termine è limitato principalmente dalle conseguenze dell'immunosoppressione (infezione, ipertensione arteriosa, insufficienza renale, neoplasie e malattia coronarica del cuore trapiantato). La sopravvivenza a 10 anni è del 50-70%. L'indicazione e l'attenta valutazione delle possibili controindicazioni sono di pertinenza specialistica.

#### Affidamento del paziente a un programma gestito da esperti nel trattamento dello SC refrattario (**livello di prova II**) (Stevenson 1998)

**Tutte le opzioni considerate di classe I per i pazienti in stadio A, B e C (livello di prova: I, II, e VI, come ritenute appropriate)**

### RACCOMANDAZIONI DI FORZA B

#### Monitoraggio emodinamico (posizionamento di un catetere in arteria polmonare) per guidare le scelte terapeutiche nei pazienti con sintomatologia grave persistente (Connors 1996) (**livello di prova VI**)

#### Chirurgia coronarica

La rivascularizzazione non deve essere considerata in tutti i pazienti con SC da disfunzione sistolica ed eziologia ischemica, a meno di angina refrattaria o della dimostrazione che l'ischemia abbia un ruolo rilevante nella disfunzione ventricolare. Alcuni studi suggeriscono che il beneficio sia rilevante in pazienti con importante quantità di miocardio vitale (Cleland 2003) (**livello di prova II**).

#### Chirurgia della valvola mitrale

La ricostruzione chirurgica della mitrale in pazienti con grave insufficienza dovuta a dilatazione ventricolare sinistra può indurre miglioramento sintomatologico in pazienti selezionati (**livello di prova VI**). In alcuni casi può essere associata anche una resezione parziale del ventricolo sinistro e una rivascularizzazione coronarica. L'indicazione è sempre specialistica.

### **Chirurgia della valvola aortica**

È importante identificare pazienti con malattia valvolare rilevante quale la stenosi aortica, prima che sviluppino una significativa disfunzione ventricolare sinistra. Considerare la chirurgia valvolare aortica nei casi in cui lo SC si associ a malattia valvolare aortica significativa emodinamicamente, tenendo presenti le limitazioni prognostiche legate alla presenza della disfunzione ventricolare sinistra (**livello di prova VI**).

### **Dispositivi meccanici ventricolari ausiliari e cuore artificiale**

I supporti meccanici possono essere di ausilio al ventricolo sinistro o a entrambi i ventricoli; possono essere totalmente impiantabili o essere alimentati da batterie esterne portatili e ricaricabili. In generale, le indicazioni attuali per i dispositivi meccanici ventricolari ausiliari e il cuore artificiale comprendono la fase di ponte in attesa del trapianto e la miocardite acuta grave. Questo approccio ha una durata limitata a causa delle complicanze di natura infettiva ed embolico-emorragica ed è stato finora usato solo per periodi brevi (mesi) in attesa del trapianto. L'indicazione dell'impianto dei dispositivi come ponte verso il traguardo riguarda ora un numero sempre crescente di pazienti e, data la scarsità di donatori, vi sono sempre più casi di durata del supporto superiore a un anno. Sono in corso studi per verificare efficacia e fattibilità dell'impianto definitivo di dispositivi di assistenza meccanica ventricolare (*destination therapy*). L'indicazione è specialistica.

### **Ultrafiltrazione**

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

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

I pazienti con SC refrattario sono frequentemente ricoverati per deterioramento clinico e durante questi ricoveri vengono trattati con infusione endovenosa di agenti inotropi positivi (dobutamina, dopamina, milrinone) e vasodilatatori (nitroglicerina, nitroprussiato) nel tentativo di migliorare la *performance* cardiaca, stimolare la diuresi e indurre la stabilizzazione clinica, eventualmente utilizzando il monitoraggio emodinamico con catetere di Swan-Ganz per ottimizzare il trattamento farmacologico (Connors 1996). La logicità di questo approccio è stata messa in discussione a causa della constatazione che alcuni farmaci producono effetti benefici che non sono valutabili in base alle misure effettuate nel breve periodo del monitoraggio emodinamico (Massie 1984). Indipendentemente dall'uso del monitoraggio emodinamico, una volta che il quadro clinico si è stabilizzato si dovrebbe tentare di trovare un regime terapeutico orale in grado di mantenere il miglioramento sintomatologico e ridurre il rischio di successive recidive. La valutazione della adeguatezza e tollerabilità della terapia orale può richiedere un'osservazione in regime di ricovero di 48 ore dopo la sospensione della terapia infusioneale (Elis 1998). I pazienti che non possono essere svezzati dalla terapia infusioneale possono richiedere l'impianto sottocutaneo di un sistema per l'accesso venoso permanente. La decisione di continuare la terapia infusioneale a casa deve essere presa non dopo avere esperito ogni ragionevole tentativo di trovare un regime di terapia orale alternativo. Tale approccio, infatti, oltre

a comportare un notevole disagio per la famiglia del paziente e un notevole costo per il sistema sanitario, potrebbe anche essere associato a un aumento del rischio di morte. Tuttavia, non si può disconoscere che il supporto inotropo continuo può ottenere una palliazione dei sintomi del paziente. L'uso dell'infusione continua di inotropi per consentire la dimissione dall'ospedale non andrebbe assimilato all'uso intermittente di agenti inotropi. Infatti, l'uso intermittente di agenti inotropi in pazienti ambulatoriali deve essere decisamente scoraggiato anche nello SC avanzato (Miller 1990; Andrew 1997) (**livello di prova VI**).

### **Ossigenoterapia e ventilazione meccanica non invasiva (VMNI)**

I pazienti con SC cronico possono sviluppare ipossiemia a causa del *mismatch* tra ventilazione e perfusione polmonare e dei disturbi della ventilazione e del *drive* respiratorio (incluso il respiro periodico come il respiro di Cheyne-Stokes), con deleterie conseguenze sulla funzione cardiaca. L'ossigenoterapia domiciliare o la VMNI non hanno ancora evidenze scientifiche per supportare una raccomandazione.

## **RACCOMANDAZIONI DI FORZA C**

**Ventricolectomia sinistra parziale (**livello di prova VI**)**

**Utilizzo routinario di infusione intermittente di agenti inotropi positivi (**livello di prova II**)**

## **Raccomandazioni per il trattamento delle malattie concomitanti in pazienti con SC**

### **RACCOMANDAZIONI DI FORZA A**

**Tutte le altre raccomandazioni dovrebbero essere seguite, a meno di specifiche eccezioni (**livello di prova VI**).**

**Iperensione sistolica e diastolica in pazienti con SC: controllo in accordo con le linee guida sulla ipertensione arteriosa vigenti (**livello di prova I**).**

- ottimizzare la dose di ACE-inibitori/bloccanti dei recettori dell'angiotensina, beta-bloccanti e diuretici;
- aggiungere lo spironolattone o i bloccanti dei recettori dell'angiotensina, se non già somministrati;
- in caso di insuccesso provare con calcioantagonisti diidropiridinici di seconda generazione, tenendo presente la relativa controindicazione nei pazienti con SC.

**Diabete mellito: controllo in accordo con le linee guida sul diabete vigenti (**livello di prova I**)**

### **Cardiopatía ischemica**

In aggiunta al trattamento generale per SC, in caso di angina, i pazienti dovrebbero ricevere:

- trattamento secondo le linee guida sull'angina cronica stabile (**livello di prova VI**);
- trattamento con antiaggreganti per la prevenzione di IM e morte cardiovascolare (**livello di prova II**);

- rivascularizzazione coronarica se indicata (**livello di prova I**);
- nitrati e beta-bloccanti (in aggiunta ai diuretici) (**livello di prova II**);
- aggiunta dei derivati delle diidropiridine di seconda generazione in caso di insuccesso, tenendo presente la relativa controindicazione nei pazienti con SC.

### **Fibrillazione atriale**

In aggiunta al trattamento generale per SC, i pazienti dovrebbero ricevere:

- anticoagulanti in pazienti con fibrillazione atriale parossistica o cronica o un precedente evento tromboembolico (**livello di prova I**);
- controllo della frequenza ventricolare con beta-bloccante (o, se questo è controindicato o non tollerato, con amiodarone) (**livello di prova I**).

### **Aritmie ventricolari**

Le aritmie ventricolari si verificano frequentemente nello SC. La morte improvvisa (non solo aritmica) costituisce all'incirca il 40-50% di tutti i decessi, diminuendo in percentuale relativa con l'avanzare delle fasi dello SC. E' essenziale riconoscere e correggere i fattori precipitanti di un'aritmia ventricolare, migliorare la funzione cardiaca e ridurre l'attivazione neuroendocrina con beta-bloccanti, ACE-inibitori e antialdosteronici (**livello di prova VI**). Possono intervenire vari meccanismi quali variazioni cardiache strutturali, ischemia miocardica e attivazione neuro ormonale. Ulteriori fattori precipitanti delle aritmie sono le alterazioni elettrolitiche (ipopotassiemia, ipomagnesemia e iperpotassiemia), l'effetto inotropo negativo di alcuni farmaci o la loro influenza sulla stabilità elettrica (come nel caso dei calcioantagonisti e di alcuni antiaritmici), la tossicità digitalica e le malattie intercorrenti quali l'ipertiroidismo e le malattie respiratorie. Nei pazienti con aritmia ventricolare, l'uso degli antiaritmici è giustificato solo nei pazienti con grave tachicardia ventricolare sostenuta sintomatica e tra questi il preferito è l'amiodarone (**livello di prova II**) pur senza prove di aumento dell'aspettativa di vita (Singh 1995). Non è giustificato l'uso routinario degli antiaritmici per extrasistolia ventricolare asintomatica o per la presenza di tachicardie ventricolari non sostenute. Per le indicazioni della terapia con ICD nei pazienti con SC da disfunzione sistolica vedi raccomandazioni per lo stadio C.

## **RACCOMANDAZIONI DI FORZA B**

**Digitale per il controllo della frequenza cardiaca in pazienti con SC e fibrillazione atriale (**livello di prova I**)**

**Amiodarone per ridurre le recidive di aritmie sopraventricolari e per ridurre le scariche dell'ICD per aritmie ventricolari (**livello di prova II**)**

## **RACCOMANDAZIONI DI FORZA C**

**Rivascularizzazione coronarica in pazienti con SC e malattia coronarica, ma non angina (**livello di prova II**).**

Diversi autori hanno ipotizzato un miglioramento della funzione cardiaca e della sintomatologia, oltre che una prevenzione di occlusioni fatali in pazienti multivascolari, rivascolarizzando tessuto vitale in assenza di angina; in realtà non esistono studi clinici randomizzati e controllati che abbiano dimostrato la prevenzione della morte o del reinfarto e il miglioramento della funzione in seguito a rivascolarizzazione in questo contesto (Baker 1994).

### **Ripristino del ritmo sinusale con la cardioversione elettrica in pazienti con SC e fibrillazione atriale (livello di prova VI)**

#### **Agenti antitrombotici e anticoagulanti orali in pazienti con SC che non hanno fibrillazione atriale o storia di un precedente episodio tromboembolico (livello di prova II o VI)**

Non è ancora stato dimostrato in modo convincente che la terapia antitrombotica modifichi il rischio di morte o di eventi vascolari in pazienti con SC, se si eccettuano i pazienti con fibrillazione atriale nei quali l'anticoagulante è specificatamente indicato (**livello di prova VI**) e nei pazienti con esiti di IM nei quali l'antiaggregante o l'anticoagulante dovrebbero essere usati come misura di prevenzione secondaria. I pazienti con SC presentano un elevato rischio di tromboembolie. I fattori predisponenti sono: ridotta portata cardiaca con relativa stasi ematica nelle camere cardiache dilatate, ridotta contrattilità, anormalità di cinetica regionale, fibrillazione atriale. Inoltre, lo SC è associato a uno stato protrombotico e di ipercoagulabilità, specie nel sesso femminile e nelle fasi più avanzate; una condizione di iperattivazione piastrinica è stata descritta indipendentemente dall'eziologia dello SC e della classe NYHA. Molti casi di morte improvvisa possono venire accelerati più da eventi vascolari che non da eventi aritmici. Il rischio annuo di IM nei pazienti con SC varia dal 2 al 5,4%. Il rischio annuo di ictus in questi pazienti negli studi controllati varia tra l'1 ed il 2%; nei *trial* V-HeFT e SAVE il rischio era maggiore nei pazienti anziani e in quelli con una bassa FE del ventricolo sinistro. Il rischio annuo di ictus secondo lo studio Stroke Prevention of Atrial Fibrillation (SPAF 1992) è stato del 10,3% nei pazienti con fibrillazione atriale con SC definito e del 17,7% in quelli con SC recente. La prevalenza di trombosi endoventricolare nei pazienti con SC varia dal 3% al 40%; non vi sono però prove che la presenza di trombosi conferisca un rischio aggiuntivo di eventi embolici, a meno che non si tratti di trombi sessili e mobili. Gli anticoagulanti orali riducono il rischio di ictus nei pazienti con fibrillazione atriale e SC. Non vi è fino a oggi alcuna prova a sostegno dell'uso della terapia antitrombotica nei pazienti con ritmo sinusale, anche se hanno già avuto un precedente evento vascolare o un trombo intracardiaco o un aneurisma ventricolare. È da segnalare, però, che, nella pratica clinica, i pazienti in ritmo sinusale con disfunzione ventricolare sinistra, trombosi endoventricolare e pregresso evento ischemico sono assai spesso trattati con anticoagulante. Non vi sono altresì prove a supporto della terapia antiaggregante con aspirina nei pazienti con SC, anche se è raccomandata in quelli con coronaropatia: nello SC a eziologia ischemica, l'aspirina alla dose di 75-150 mg/di conferisce probabilmente un beneficio addizionale, anche in termini di prevenzione secondaria di eventi ischemici e di morte improvvisa. Dati su oltre 22.000 pazienti trattati con ACE-inibitore e aspirina hanno evidenziato solo debolmente una qualche riduzione degli effetti benefici dell'ACE-inibitore.

Molti pazienti allettati per SC grave dovrebbero essere trattati con eparine a basso peso molecolare (**livello di prova VI**). Alcuni studi controllati randomizzati comprendenti tali pazienti suggeriscono che le eparine a basso peso molecolare possono ridurre il rischio di trombosi venosa profonda, almeno se

usate a dosi elevate. Gli studi condotti finora non sono riusciti a dimostrare se ciò riduca il rischio di embolia polmonare, anche se è stata osservata una tendenza verso una riduzione della mortalità (la morte è una possibile modalità di presentazione della embolia polmonare). Mancano le dimostrazioni a sostegno dell'uso di eparine non frazionate e mancano studi comparativi tra le eparine.

**Il beneficio dello stimolo dell'eritropoiesi in pazienti con SC e anemia non è stabilito (livello di prova VI)**

## RACCOMANDAZIONI DI FORZA D

**Uso routinario di un defibrillatore impiantabile in pazienti con SC (livello di prova VI)**

**Amiodarone per prevenire la morte improvvisa in pazienti con SC e aritmie ventricolari asintomatiche (livello di prova II)**

**Antiarritmici di classe I o III in pazienti con SC per la prevenzione o il trattamento di aritmie ventricolari asintomatiche o per migliorare la sopravvivenza (livello di prova I)**

**Monitoraggio elettrocardiografico ambulatoriale per il rilievo di aritmie ventricolari asintomatiche (livello di prova I)**

## Raccomandazioni per il trattamento dello SC con funzione sistolica preservata

I termini “SC con funzione sistolica preservata” e “SC da disfunzione diastolica” non sono sinonimi: la prima denominazione si basa infatti sul riscontro di FE conservata e non implica la dimostrazione di disfunzione diastolica del ventricolo sinistro. La diagnosi di SC diastolico isolato è legata invece alla documentazione di alterazioni della funzione diastolica. L'esame clinico ed ecocardiografico può evidenziare un'etiologia valvolare, potenzialmente curabile. Sono ancora poche le dimostrazioni di efficacia terapeutica ottenute da studi clinici randomizzati controllati, malgrado recenti indagini epidemiologiche abbiano riscontrato un'elevata percentuale (35-45%) di pazienti con FE preservata tra gli anziani ricoverati per sintomi suggestivi di SC. Come la diagnosi, anche l'impostazione del trattamento, ancora in parte speculativo (**livello di prova VI**), è di pertinenza specialistica, a parte l'utilizzo del diuretico a bassa-media dose (come <75 mg di furosemide/dì). Non sono infatti ancora disponibili prove sufficienti dai *trial* clinici e dagli studi osservazionali sulle specifiche modalità di trattamento. Certamente occorre identificare e correggere i fattori scatenanti: prevenire l'insorgenza di tachiaritmie e, se possibile, ripristinare il ritmo sinusale. È importante anche il controllo della frequenza ventricolare. I pazienti dovrebbero essere inviati dallo specialista per la valutazione, la terapia e i consigli sul *follow-up*. Sia gli ACE-inibitori sia i bloccanti dei recettori per l'angiotensina dovrebbero essere presi in considerazione nei pazienti con SC e

funzione ventricolare sinistra preservata. In particolare, gli ACE-inibitori (o i bloccanti dei recettori per l'angiotensina se il paziente è intollerante agli ACE-inibitori) dovrebbero essere considerati in tutti i pazienti con SC e funzione ventricolare sinistra preservata che presentano segni o sintomi di malattia cardiovascolare aterosclerotica sintomatica o di diabete mellito o che hanno un fattore di rischio addizionale. Il trattamento con beta-bloccanti è raccomandato in pazienti con SC e funzione ventricolare sinistra preservata che hanno IM pregresso, ipertensione arteriosa, fibrillazione atriale richiedente un controllo della frequenza cardiaca. Il trattamento con ACE-inibitore può essere dannoso in pazienti con stenosi aortica grave e quindi non dovrebbe essere prescritto prima della valutazione specialistica.

## RACCOMANDAZIONI DI FORZA A

**Controllo dell'ipertensione sistolica e diastolica in accordo con le linee guida pubblicate (livello di prova I)**

**Controllo della frequenza ventricolare in pazienti con fibrillazione atriale (livello di prova VI)**

### **Diuretici per controllare la congestione polmonare e l'edema periferico**

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

## RACCOMANDAZIONI DI FORZA B

### **Rivascolarizzazione coronarica**

In pazienti con malattia coronarica nei quali una ischemia miocardica sintomatica è dimostrabile, si ritiene che questa possa avere un effetto negativo sulla funzione diastolica. La rivascolarizzazione miocardica dovrà essere pertanto presa in considerazione in accordo con le linee guida disponibili.

### **Bloccanti dei recettori per l'angiotensina**

I bloccanti dei recettori per l'angiotensina possono avere effetti simili agli ACE-inibitori. Il candesartan si è dimostrato efficace nel ridurre le ospedalizzazioni e l'*end-point* cumulativo mortalità cardiovascolare, ricovero per SC, IM acuto e ictus in oltre 3.000 pazienti scompensati di età media 67 anni con FE media 54% (CHARM preserved) (**livello di prova II**). Non vi è stato un significativo effetto sulla sopravvivenza.

## RACCOMANDAZIONI DI FORZA C

**Ripristino del ritmo sinusale in pazienti con fibrillazione atriale (livello di prova VI)**

### **Beta-bloccanti**

L'uso di beta-bloccanti è mirato a rallentare la frequenza cardiaca (prolungare il tempo di riempimento ventricolare e permettere uno svuotamento più completo dell'atrio sinistro), ridurre il consumo miocardico di O<sub>2</sub>, controllare la pressione arteriosa con conseguente possibile regressione dell'ipertrofia ventricolare (**livello di prova VI**). Non sono noti gli effetti sulla sopravvivenza e sulla progressione della malattia.

### **ACE-inibitori e AT2 antagonisti**

Gli ACE-inibitori possono migliorare direttamente il rilassamento e la distensibilità cardiaca, possono avere un effetto prolungato grazie alla regressione dell'ipertrofia e ridurre l'ipertensione e la fibrosi. Il PEP-CHF Trial ha fornito risultati incerti sull'utilizzo di perindopril in pazienti ultrasettantenni con FE >40%, anche se una riduzione dei sintomi e una migliorata capacità di esercizio, oltre a una riduzione del ricovero in ospedale, sono state evidenziate durante il primo anno di trattamento (Cleland 2006). Lo studio I-Preserve non ha dimostrato efficacia del trattamento con irbesartan in pazienti con SC e FE ≥45% (Massie 2008) (**livello di prova II**).

### **Calcioantagonisti**

I calcioantagonisti sono utili in pazienti con ipertensione controllata per ridurre i sintomi di SC. I calcioantagonisti tipo verapamil possono essere usati per gli stessi motivi. Alcuni studi sul verapamil hanno mostrato un miglioramento della funzionalità nei pazienti con cardiomiopatia ipertrofica. Non sono noti gli effetti sulla sopravvivenza e sulla progressione della malattia. I calcioantagonisti possono essere presi in considerazione in pazienti con SC che hanno angina nonostante l'uso ottimale di beta-bloccanti e nitroderivati; i calcioantagonisti da preferire in pazienti con angina e ridotta funzione sistolica ventricolare sinistra sono amlodipina e felodipina (**livello di prova VI**).

**Digitale per ridurre i sintomi dello SC (livello di prova VI).**

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

# Educazione dei pazienti con scompenso cardiaco e dei loro familiari

Ai pazienti con SC cronico e ai loro parenti più stretti dovranno essere fornite raccomandazioni di carattere generale (vedi la tabella 14 qui di seguito) (**livello di prova VI**).

## Raccomandazioni di carattere generale:

- spiegare che cos'è lo SC e perché si manifestano i sintomi
- cause dello SC
- come riconoscere i sintomi
- che cosa fare se si manifestano i sintomi
- autocontrollo del peso
- spiegazione circa il rationale dei trattamenti
- importanza dell'osservanza delle prescrizioni farmacologiche e non
- prognosi

## Raccomandazioni sull'uso dei farmaci riguardo a:

- effetti
- dosi e tempi di somministrazione
- effetti collaterali e controindicazioni
- segni di intossicazione
- che cosa fare nel caso di mancata o inadeguata somministrazione
- autogestione

## Raccomandazioni sulla modificazione dei fattori di rischio:

- astensione dal fumo
- controllo della pressione arteriosa
- mantenimento di valori glicemici nella norma
- evitare l'obesità

## Raccomandazioni dietetiche:

- restrizione sodica se prescritta
- prevenire la malnutrizione
- evitare l'eccessivo introito di liquidi
- modesta assunzione di vino rosso (astensione assoluta dall'alcol in caso di cardiomiopatia non ischemica)

## Esercizio fisico terapeutico

### Vaccinazioni

- virus influenzale, pneumococco

### Aspetti psicosociali

- consapevolezza della possibile insorgenza di sintomi depressivi e di disturbi cognitivi
- mettere in atto le opzioni di trattamento se appropriate

Modificata da: Dickstein

**Tabella 14. Elenco degli argomenti da trattare con un paziente affetto da SC e con la sua famiglia**

## Controllo del peso

Ai pazienti viene consigliato di pesarsi con regolarità (una volta al giorno, due volte la settimana) e, in caso di un aumento improvviso del peso superiore a 2 kg in 3 giorni, di informare il medico; in alternativa in molti casi può venire insegnata l'autogestione (variazione della propria dose di diuretico in base all'aumento di peso).

## Misure dietetiche

### Sale

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

### Liquidi

L'assunzione dei liquidi deve essere ridotta nei pazienti con SC avanzato, con o senza iposodietà. L'esatta indicazione dell'assunzione dei liquidi non è definita, ma non dovrebbe superare 1,5 litri al giorno in caso di SC avanzato. Occorre, però, tener conto che la restrizione idrica può indurre disidratazione e confusione mentale nell'anziano.

### Alcol

Il consumo cronico eccessivo di alcol può danneggiare il cuore e portare allo SC. La funzione cardiaca può migliorare e anche completamente normalizzarsi dopo completa astensione nei pazienti con cardiomiopatia dilatativa alcolica.

I pazienti con cardiomiopatia alcolica devono astenersi totalmente e definitivamente dall'alcol. Nei pazienti con SC da cardiomiopatia non alcolica, l'abuso di alcol può comunque avere importanti effetti negativi, indurre aritmie precipitanti (come la fibrillazione atriale) o deterioramenti della funzione di pompa, che inducono SC clinico. Inoltre, per pazienti nei quali l'entità dell'introito liquido costituisce un aspetto critico, il consumo eccessivo di bevande alcoliche (come la birra) può far precipitare uno SC. Alla gran parte dei pazienti con SC, peraltro, continuare una moderata assunzione di alcol non provoca danno. Il medico deve discutere il consumo di alcol con il paziente e individualizzare i consigli relativi, tutto sempre nell'ambito di queste considerazioni generali.

### Obesità

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

### Calo di peso anormale

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

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

- a) un peso corporeo <90% del peso corporeo ideale oppure
- b) una perdita di peso non intenzionale documentata di almeno 5 kg o superiore al 7,5% del precedente peso normale non edematoso negli ultimi 6 mesi e/o un indice di massa corporea (peso/altezza<sup>2</sup>) inferiore a 22.

L'obiettivo del trattamento è quello di raggiungere un aumento del peso corporeo non edematoso, preferibilmente aumentando la massa muscolare attraverso un adeguato esercizio fisico. Piccoli pasti frequenti sono consigliati quando la minore assunzione di cibo dipende da nausea, dispnea o senso di pesantezza. Per i pazienti a rischio nutrizionale si rendono necessari un'accurata valutazione dietetica e interventi terapeutici appropriati attraverso supporto nutrizionale *per os* o artificiale. Per identificare un paziente a rischio nutrizionale è necessario applicare un metodo di *screening* (o valutazione) del rischio nutrizionale che consiste nell'individuazione di quelle caratteristiche note per essere associate a complicazioni correlate alla nutrizione; esso viene effettuato allo scopo di identificare i pazienti a rischio che possano ottenere miglioramenti degli esiti clinici se sottoposti a supporto nutrizionale. La buona pratica relativa alla valutazione e gestione del rischio nutrizionale prevede azioni e strumenti di rilevazione semplici che permettono di valutare il rischio nutrizionale di un paziente e individua azioni da intraprendere per gestire questo rischio.

### Supplementi nutrizionali

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

### Fumo

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

### Viaggi

Le grandi altitudini (>1.500 m) o i luoghi molto caldi o umidi sono sconsigliati. In genere, sono da preferire brevi voli aerei a lunghi viaggi con altri mezzi di trasporto. A volte è necessario richiedere l'assistenza per evitare lunghe camminate all'interno dell'aeroporto. In pazienti con SC grave, i lunghi viaggi aerei possono causare disidratazione, eccessivo edema delle estremità o persino trombosi venosa profonda: ciò deve essere reso noto ai pazienti. È opportuno discutere anche i potenziali effetti sull'equilibrio gastrointestinale derivanti dal cambiamento di dieta durante i viaggi. Si dovrà regolare l'uso di diuretici e vasodilatatori nei casi di perdita eccessiva di sodio e fluidi in climi caldi.

### Rinnovo della patente di guida

I regolamenti vengono periodicamente aggiornati e ristretti. I pazienti con SC sono tenuti a informare su ogni condizione medica che possa coinvolgere la loro capacità di guida.

### **Inibitori delle fosfodiesterasi per aiutare l'attività sessuale**

Le raccomandazioni hanno lo scopo di rassicurare il paziente non gravemente compromesso, ma spaventato, di rassicurare il *partner* che è spesso anche più timoroso. Gli inibitori delle fosfodiesterasi (PDE5) quali il sildenafil agiscono a livello del tessuto muscolare liscio delle pareti dei vasi, prevalentemente a livello del corpo cavernoso. Dai dati sulla sicurezza del farmaco tratti dai database su migliaia di soggetti con disfunzione erettile trattati con sildenafil, il farmaco ha minimi effetti collaterali nei pazienti con ischemia miocardica, ipertensione e/o coronaropatia grave; ha inoltre modesti effetti emodinamici, compresa la riduzione della pressione sistolica e diastolica sistemica. Gli effetti emodinamici sono la riduzione delle resistenze e delle pressioni polmonari. Non sono stati dimostrati effetti diretti sulla contrattilità cardiaca. Nei pochi pazienti con SC trattati con sildenafil il farmaco è stato ben tollerato, indipendentemente dall'eziologia ischemica o non ischemica. Sono necessari però più dati prima di esprimere giudizi sulla sicurezza a lungo termine e sull'efficacia degli inibitori delle PDE5 nella disfunzione erettile dei pazienti con SC cronico. Questi farmaci non devono essere associati a nitroderivati per il rischio di ipotensione arteriosa grave.

### **Vaccinazioni**

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

### **L'autogestione della terapia**

Si dovrà incoraggiare l'autogestione (dove possibile) del dosaggio dei diuretici sulla base di variazioni nei sintomi e nel bilancio dei fluidi. Entro limiti pre-definiti e individuali, i pazienti possono regolare l'uso dei diuretici. Si dovranno spiegare accuratamente gli effetti desiderati e quelli collaterali dei farmaci (vedi la tabella 15 a pagina 53).

### **Comorbidità**

Le principali malattie concomitanti possono interferire con la terapia farmacologica dello SC cronico e possono aumentare la probabilità di effetti collaterali. Esse sono riassunte in tabella 16 a pagina 54.

### **Informazioni sui farmaci**

Dovranno essere fornite al paziente dettagliate informazioni sui farmaci: miglioramento graduale e completo solo dopo parecchie settimane e, per certi farmaci, solo dopo mesi di trattamento; necessità di graduale titolazione con ACE-inibitori, sartani e farmaci beta-bloccanti a livelli di dosaggio desiderati che non miglioreranno in maniera immediata i sintomi del paziente; in caso di disidratazione (diarrea, abbondante sudorazione nei climi caldi) riduzione della dose di diuretici; azioni da intraprendere in caso di ipotensione sintomatica (riduzione dei diuretici e, se necessario, temporanea riduzione della dose di ACE-inibitori o sartani); possibile insorgenza della tosse dovuta all'uso di ACE-inibitori; alterazioni del gusto dovute agli ACE-inibitori; eliminazione di farmaci infiammatori non steroidei associati agli ACE-inibitori o sartani; possibile uso

Farmaco	Effetti Collaterali	
	Comuni	Seri
diuretici	ipotensione posturale, gotta, tenesmo	ipopotassiemia, ipomagnesemia, iponatremia; aritmie; insufficienza pre-renale
ACE-inibitori	tosse, ipotensione, inclusa la posturale	insufficienza renale, infarto renale (stenosi arteria renale), angioedema
bloccanti dei recettori per l'angiotensina (sartani)	ipotensione, inclusa la posturale	insufficienza renale, infarto renale (stenosi arteria renale)
beta-bloccanti	stanchezza, bradicardia	peggioramento dello scompenso, esacerbazione d'asma, blocco atrioventricolare, impotenza
spironolattone	ginecomastia anche dolorosa, stanchezza, rash cutaneo	iperpotassiemia, iponatremia
digitale	nausea	aritmie, blocco atrioventricolare, bradiaritmie (in caso di fibrillazione atriale)
amiodarone	fotosensibilità, nausea, ipotiroidismo, disturbi del sonno, microdepositi corneali	ipertiroidismo, fibrosi polmonare o epatica

**Tabella 15. I più frequenti effetti collaterali dei farmaci per lo SC cronico**

di nitrati sotto forma sub-linguale o spray come trattamento sintomatico transitorio da somministrarsi all'atto dell'insorgenza di dispnea acuta o come prevenzione in certe situazioni.

## Adesione al trattamento

Vi sono dati che suggeriscono che la non adesione al trattamento sia una significativa causa di ricovero per SC. Vi sono molte cause di non adesione, che può essere intenzionale o non intenzionale: quella non intenzionale è connessa a insufficienti risorse del paziente nel gestire la terapia o a oggettive barriere che rendono difficoltoso l'accesso alla terapia o la sua attuazione. Le più diffuse cause di non adesione non intenzionale sono:

- compromissione cognitiva del paziente (deficit di memoria, di attenzione, di orientamento temporale o personale, eccetera);
- disturbi emozionali (ansia, depressione) di entità rilevante;
- difficoltà comportamentali (scarsa autonomia negli spostamenti, eccetera);
- assenza di supporto familiare o sociale;
- difficoltà economiche;
- importante compromissione dei livelli di funzionalità fisica;

- difficile accesso alla struttura sanitaria;
- discontinuità assistenziale.

La non adesione intenzionale è il risultato di una decisione razionale basata su convinzioni personali circa la malattia e il trattamento. Lo strumento ottimale per ciascun individuo è dato dal

#### **BPCO/asma/patologia restrittiva polmonare**

Una particolare attenzione deve essere adottata, privilegiando i farmaci cardioselettivi, per l'utilizzo dei beta-bloccanti in pazienti con documentazione di grave broncopneumopatia cronica ostruttiva, definita come flusso espiratorio massimo in 1 secondo (FEV1) <50% del predetto, in trattamento cronico con broncodilatatori o con reversibilità di broncostruzione indotta, con storia di asma bronchiale. Un recente studio retrospettivo ha ridimensionato le precedenti resistenze all'utilizzo dei beta-bloccanti in pazienti con BPCO, dimostrando che i beta-bloccanti (cardioselettivi), quando aggiunti alla terapia inalatoria di base, possono ridurre la mortalità e le riacutizzazioni della BPCO, indipendentemente da palesi manifestazioni cliniche di malattie cardiovascolari e/o di concomitante utilizzo di altri farmaci cardiovascolari, senza effetti nocivi sulla funzione polmonare (Short 2011).

#### **Disfunzione renale (creatinina > 200 µmol/l)**

ACE-inibitori e sartani sono controindicati. Richiedere parere specialistico.

#### **Anemia**

Può essere causa scatenante di SC quando i livelli di Hb sono <5 g/dl; la sua associazione con lo SC è molto comune; non è tuttavia chiaro se l'anemia peggiora lo SC o se la stessa è il risultato di uno SC più avanzato. Alcuni studi condotti trattando pazienti con anemia e SC con eritropoietina o ferro avevano mostrato benefici ma sono stati smentiti da recenti *trial* che non hanno mostrato efficacia sia in termini di mortalità sia di eventi cardiovascolari e nuovi ricoveri in ospedale (STAMINA-HeF) a fronte di una miglior qualità di vita percepita dal paziente. Al momento sembra ragionevole stimolare l'eritropoiesi solo in pazienti con insufficienza renale cronica, mantenendo i livelli di Hb <10 g/dl.

#### **Cardio-oncologia**

Allo stato attuale delle conoscenze, per effettuare la valutazione della funzione ventricolare sinistra in corso di trattamento con chemioterapici (vedi allegato 2), si ritiene necessaria l'esecuzione di un ecocardiogramma basale, che andrà ripetuto nel tempo (preferibilmente a 3 e 6 mesi). Il dosaggio ripetuto della troponina e del BNP dopo ogni ciclo di farmaci potenzialmente cardi tossici è uno strumento valido per pianificare l'eventuale inizio di terapia specifica (per esempio ACE inibitore).

#### **Malattia tiroidea**

Una grave disfunzione tiroidea può causare o precipitare lo SC. Limitare l'uso di amiodarone.

#### **Malattie vascolari periferiche**

Non sono una controindicazione assoluta al beta-bloccante. Devono fare sorgere un alto sospetto di concomitante patologia delle arterie renali.

#### **Gotta**

Può essere esacerbata dal diuretico e può avere presentazioni atipiche nel paziente scompensato. Non usare FANS; la colchicina è utile in caso di attacco acuto. L'allopurinolo può ridurre il rischio di recidive, ma non deve essere avviato durante l'attacco acuto.

**Tabella 16. Malattie concomitanti che possono influire sul trattamento dello SC cronico**

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

## Farmaci da evitare o da assumere con attenzione

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

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

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

I corticosteroidi possono esacerbare l'edema e innalzare la pressione arteriosa.

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

Al momento i tiazolidinedioni (rosiglitazone e pioglitazone) sono controindicati nei pazienti in classe NYHA III-IV. Nei pazienti meno gravi il loro uso è consentito, iniziando a bassa dose, con attenta monitoraggio dei sintomi e segni di ritenzione idrica (Nesto 2003).

## Stile di vita

### Riposo

L'inattività assoluta va scoraggiata in presenza di SC cronico stabile. Il riposo fisico o a letto è necessario nel caso di SC acuto o di destabilizzazione dello SC cronico. Sono consigliati esercizi di mobilizzazione passiva per evitare gli effetti negativi derivanti da un prolungato allettamento e ridurre il rischio di trombosi venosa. Gli esercizi di respirazione e la mobilizzazione attiva potranno essere ripresi man mano che migliorano le condizioni cliniche del paziente.

### Attività lavorativa

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

### Esercizio fisico nello SC

In condizioni stabili, il paziente con SC dovrebbe praticare giornalmente una attività fisica tale da non scatenare i sintomi, allo scopo di evitare il decondizionamento muscolare. Forme di attività fisica strutturata possono consentire anche un miglioramento della condizione clinica con un elevato grado di sicurezza. Riabilitazione cardiologica e prevenzione secondaria sono due momenti integrati del trattamento dei pazienti con cardiopatia post-acuta e cronica, che si realizzano attraverso l'applicazione di una serie di interventi (*assessment* globale, *counseling* nutrizionale e psico-

logico, correzione dei fattori di rischio) che includono il *training* fisico e l'istruzione sull'attività da proseguire a tempo indeterminato (Downing 2011).

Adattamenti determinati dall'esercizio: nei pazienti con SC l'attività fisica aumenta la performance muscolare ritardando la soglia di metabolismo anaerobico senza peraltro modificare significativamente gli indici emodinamici centrali. Una moderata attività fisica è in grado di ritardare l'accumulo di lattato nei muscoli e di ridurre l'attività simpatica (anche senza un miglioramento dei parametri ecocardiografici) e di produrre un incremento della capacità lavorativa, della soglia ventilatoria anaerobica e del consumo di ossigeno. Il miglioramento del metabolismo ossidativo indotto dal *training* si accompagna a variazioni ultrastrutturali del muscolo scheletrico correlato con l'aumento del consumo di ossigeno durante test ergometrico. In condizioni stabili, il paziente dovrebbe praticare giornalmente attività fisiche e del tempo libero tali da non scatenare i sintomi ed evitare il decondizionamento muscolare. Dovranno invece essere evitati esercizi pesanti o isometrici e sport stancanti ed a livello competitivo.

Effetti del *training* fisico: gli effetti dell'esercizio nello SC su mortalità e altri esiti aggregati sono stati valutati attraverso metanalisi (Piepoli 2004) e *review* (Smart 2004; Barbour 2008): con programmi di allenamento della durata da otto settimane fino a un anno o più, la mortalità e i ricoveri sono risultati significativamente inferiori nel gruppo assegnato all'esercizio; oltre all'effetto favorevole sulla prognosi, è stato dimostrato un incremento del massimo consumo di ossigeno superiore al 16% dopo *training*, la riduzione delle catecolamine plasmatiche e del BNP (Passino 2006), un aumento della produzione di ossido nitrico periferico, il miglioramento della FE, la riduzione dei ricoveri e un effetto favorevole sulla qualità della vita (Belardinelli 1999). Nel *trial* randomizzato più completo ed esteso sull'allenamento fisico nei pazienti con SC (Flynn 2009) l'esercizio fisico è stato il "farmaco" testato: dopo un *follow-up* di 2,5 anni, si è avuta una riduzione significativa nell'*end-point* principale mortalità e ricoveri in ospedale dopo aggiustamento per 4 covariabili predefinite. La riabilitazione tramite allenamento fisico ha dimostrato quindi di essere in grado di migliorare lo stato funzionale e la prognosi nel paziente con SC (Pina 2003; Piepoli 2011). Non è possibile al momento estrapolare dagli studi una risposta al quesito se esiste una dose soglia per ottenere gli effetti descritti: tuttavia, considerando quanto rilevato in casistiche sperimentali che hanno analizzato oltre alle variazioni della capacità aerobica anche quelle di funzione ventricolare ed endoteliale, gli adattamenti favorevoli più significativi sembrano realizzarsi in misura proporzionale all'intensità, con un grado di sicurezza dell'esercizio sia nei programmi controllati che nei programmi domiciliari a lungo termine assolutamente buona. La maggiore difficoltà consiste nel mantenere il livello di attività fisica costante nel tempo; l'adesione ai trattamenti cronici è un problema di grande attualità e vale a maggior ragione per l'esercizio fisico, in cui solo gli aderenti sopra una determinata soglia mantengono favorevoli effetti su performance aerobica e qualità della vita.

Modalità di esecuzione: non sono ancora standardizzate e, pertanto, i modelli proposti differiscono tra loro per tipo di esercizio effettuato, intensità di lavoro e durata del programma (Wisloff 2007). Queste differenze sono da attribuire in larga parte alle diverse esperienze e modelli organizzativi dei centri di riabilitazione e dalle diversità nelle caratteristiche dei pazienti selezionati per il *training*. In generale, proprio per la necessità di ottenere un effetto sullo specifico deficit muscolare, si utilizza il *training* di resistenza sul cicloergometro, con sessioni di 15 minuti

con metodo *interval training*, che determinerebbe la migliore risposta metabolica producendo la minore sensazione di fatica; in alcune strutture esperte vengono aggiunti esercizi con le braccia, il cammino sul *treadmill*, il *training* respiratorio ed esercizi selettivi di rafforzamento muscolare. L'esercizio, preferibilmente a bassa intensità (50% del consumo di ossigeno massimo o 60-70% della FC massima, raggiunti al test ergometrico), risulta efficace sul miglioramento funzionale, favorisce la compliance del paziente e riduce i possibili rischi di complicanze. Da un punto di vista organizzativo, la riabilitazione dei pazienti con SC cronico deve essere effettuata in strutture ove è già consolidata l'attività riabilitativa dei pazienti con cardiopatia ischemica. Questo perché occorre una particolare esperienza nella valutazione funzionale preliminare e nella pianificazione del programma di *training*, che deve essere eseguito da personale esperto e dotato di cultura specifica, capace di dare la maggiore flessibilità alle modalità del *training* medesimo. Esistono esperienze con programmi anche condotti a domicilio in genere dopo un primo periodo eseguito in ospedale: questa modalità senz'altro rappresenta la migliore soluzione in quanto favorisce l'obiettivo finale della riabilitazione che è quello di far autogestire al paziente la modifica del suo stile di vita. Tuttavia, anche in questo caso, dal momento che finora una serie di fattori caratterizzanti la tipologia del paziente con SC (quali la patogenesi, la classe NYHA, la durata dello SC, la terapia, l'età) non sono stati messi in correlazione con la risposta al *training*, non è possibile stabilire procedure che definiscano quali pazienti, e in quale caso, possono essere avviati ai programmi di riabilitazione domiciliare. Solo l'esperienza dei vari Centri può consentire una scelta del se, del come, del quando e delle verifiche con le quali indirizzare gli ammalati a programmi autogestiti. Un aspetto non definito è la durata ottimale del programma intensivo di allenamento, che varia nelle diverse esperienze da 8 settimane a 12 mesi, non consentendo di indicare una durata ottimale del programma. La durata non può essere assimilata a quella applicata nei soggetti con cardiopatia ischemica, vista la particolarità degli stessi presupposti fisiopatologici sui quali si intende intervenire e l'estrema differenza nelle caratteristiche dei pazienti. In sintesi:

- nei pazienti meno compromessi (NYHA I-II) il *training* fisico ha l'obiettivo di prevenire il decondizionamento e di migliorare la capacità funzionale. Una più specifica giustificazione esiste in pazienti con cardiomiopatia ischemica per i noti effetti di prevenzione secondaria. Le modalità del *training* sono di fatto simili a quelle applicate nella cardiopatia ischemica in pazienti a medio e alto rischio;
- nei pazienti più compromessi (NYHA III) il *training* fisico ha l'obiettivo di prevenire il decondizionamento e la perdita di massa muscolare, di raggiungere e mantenere una migliore autosufficienza;
- durante la fase di instabilità clinica o in pazienti con SC avanzato (NYHA IV) è limitata a esercizi di mobilitazione attiva o passiva al letto, in poltrona, a brevi percorsi assistiti in camera o corridoio, allo scopo di prevenire o contrastare gli effetti del decondizionamento fisico.

# Assistenza

## Follow-up

Lo SC è una malattia cronica con elevata mortalità e considerevole impatto sulla qualità di vita del paziente e della sua famiglia. Programmi di intervento globale, farmacologico e non, migliorano la qualità della vita, riducono le riospedalizzazioni, diminuiscono i costi (Ahmed 2002) e probabilmente prolungano la sopravvivenza (Stewart 2002). Non è, però, ancora chiaro quale fra le componenti dei modelli assistenziali sia responsabile del beneficio. Le condizioni cliniche possono fluttuare da fasi di stabilità a instabilità anche grave, con necessità di nuovi ricoveri. Il monitoraggio dello stato clinico è necessario, coinvolge sia il medico di famiglia sia lo specialista e probabilmente contribuisce in gran parte al beneficio del modello assistenziale.

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

A ogni controllo clinico occorre (ri)valutare:

- lo stato funzionale: colloquio clinico, questionari di qualità di vita, test da sforzo;
- la presenza di congestione: peso corporeo, turgore giugulare, epatomegalia, rantoli, edema, pressione arteriosa in clino e ortostatismo (ipotensione ortostatica può indicare ipovolemia);
- il ritmo cardiaco con esame clinico ed ECG;
- gli esami ematochimici: la funzionalità renale e gli elettroliti sono essenziali; altri esami andranno controllati in base al paziente e ai farmaci prescritti;
- lo *screening* nutrizionale per identificare il rischio nutrizionale metodo MUST (Malnutrition Universal Screening Tool) secondo procedure definite e condivise, volto a identificare i pazienti malnutriti da indirizzare precocemente alla valutazione del dietista. Lo strumento deve prevedere: la misurazione di peso corporeo e statura (o altri segmenti corporei in soggetti non altrimenti misurabili) per il calcolo dell'indice di massa corporea; la rilevazione dell'involontaria perdita di peso negli ultimi 3-6 mesi; la valutazione della possibilità/capacità di alimentarsi adeguatamente e la classificazione del livello di rischio (alto/medio/basso). Sulla base del livello di rischio rilevato devono essere implementate le azioni conseguenti: a) rischio 0 (lieve): ripetere dopo 7 giorni lo *screening* nutrizionale; b) rischio 1 (medio): valutare l'apporto alimentare e di liquidi secondo apposita procedura; se gli apporti sono adeguati o sono stati migliorati, ripetere lo *screening* secondo modalità presenti in apposita procedura; se gli apporti non sono adeguati o sono peggiorati, avviare la consulenza dietologica; c) rischio  $\geq 2$  (alto): attivare la consulenza dietologica per il trattamento del rischio;
- lo stato cognitivo e il tono dell'umore;
- lo schema terapeutico: prescrizioni e adesione del paziente al trattamento;

- test di *imaging*: non vi è prova che la ripetizione non motivata di radiografia del torace, ecocardiogramma o monitoraggio invasivo migliori di per sé il management clinico;
- digossinemia: non è richiesta per valutare l'efficacia della terapia, ma solo come aiuto a evitare sovradosaggio in casi particolari;
- BNP/NT-proBNP: la relazione tra le concentrazioni plasmatiche di BNP/NT-proBNP e funzione cardiaca ha suscitato interesse non solo per le possibili implicazioni diagnostiche e di *screening* (Mausel 2002; Maisel 2003; Betti 2009), ma anche per la ipotetica utilità di un monitoraggio ambulatoriale ripetuto nel tempo di BNP/NT-proBNP per valutare la stabilità della malattia e l'efficacia della terapia. Per il momento esistono solo alcuni studi preliminari condotti su un numero piuttosto esiguo di pazienti che hanno valutato questa ipotesi di lavoro con risultati interessanti (Clerico 2004; Maisel 2003). Questo ha fatto sì che anche nel documento di consenso "Raccomandazioni sull'impiego clinico dei peptidi natriuretici cardiaci" (Emdin 2005) sia stato assegnato per il momento un livello di raccomandazione solo di grado B. Esistono comunque presupposti fisiopatologici che fanno ritenere probabile un'utilità in tal senso del dosaggio del BNP/NT-proBNP che andrà però verificata con adeguati studi. Il BNP/NT-proBNP può essere dosato in fase pre-dimissione di un ricovero per SC come parametro di stabilizzazione del paziente e come strumento di pianificazione di *follow-up* ambulatoriale. E' auspicabile infatti uno sforzo maggiore per identificare quelli che possono essere parametri validi di stabilizzazione del paziente alla dimissione, come risulta da alcune recenti esperienze (Valle 2005; NICE 2008);
- il livello di conoscenza e l'adeguatezza del comportamento del paziente, offrendo educazione e promuovendo l'autocontrollo e l'autogestione dove possibile;
- la frequenza dei controlli dipende dallo stato clinico del paziente e dalla sua stabilità.

In tabella 17 a pagina 60 sono riassunte alcune raccomandazioni relative all'integrazione tra medico di medicina generale e specialista, che non possono prescindere da una ampia disponibilità dei due professionisti a contatti da parte del paziente e dalla disponibilità del cardiologo dell'ambulatorio SC a contatti da parte del curante di famiglia. E' compito anche delle organizzazioni sanitarie favorire il coinvolgimento dei medici di medicina generale e dei cardiologi del territorio in progetti di condivisione di protocolli comportamentali e di aggiornamento periodico. La terapia farmacologica dovrebbe essere ottimizzata secondo protocolli condivisi (vedi la tabella 18 a pagina 61).

Nella tabella 19 a pagina 61 vengono riassunte le principali motivazioni alla richiesta di ricovero ospedaliero

## Ruolo dell'infermiere

La definizione di un percorso integrato di continuità assistenziale, tramite la rielaborazione e l'adozione di una linea guida coinvolgente tutti gli operatori (specialista ospedaliero, medico di medicina generale e personale infermieristico) è apparsa l'arma fondamentale per un approccio efficace ed efficiente al problema dello SC in un'ottica di integrazione tra servizi ospedalieri e territoriali. Come già detto, per il *follow-up* è cruciale il ruolo dell'infermiere cardiologico territoriale. Numerosi studi hanno dimostrato che per migliorare l'adesione alla terapia e alle norme igienico-dietetiche e per intercettare tempestivamente lo SC in ambito territoriale, è fondamentale il supporto di personale infermieristico adeguatamente formato (corso mirato o esperienza cardiologica di almeno 3 anni) (Stewart 2002; Travers 2009; Fonarow 2010; Zaya 2011; Owens 2011).

- Disponibilità del MMG e del cardiologo dell'ambulatorio dello scompenso per contatti da parte del paziente
- Disponibilità del cardiologo dell'ambulatorio dello scompenso per contatti da parte del MMG
- Favorire la comunicazione tra figure assistenziali
- Visita precoce da parte del MMG dopo una dimissione ospedaliera e da parte del cardiologo dell'ambulatorio
- Scompenso dopo un ricovero per causa cardiovascolare
- Visita periodica per verificare la stabilità clinica (orientativamente dopo 3 mesi se in classe NYHA I-II, dopo 1-2 settimane se in classe NYHA III)

Durante queste visite:

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

**Visita di consulenza cardiologica** (presso l'ambulatorio scompenso di riferimento o, se questo non è possibile, presso un ambulatorio cardiologico di riferimento) per:

- approfondimento diagnostico dell'eziologia dello SC
- SC dovuto a malattia valvolare o disfunzione diastolica
- presenza di comorbidità (vedi la tabella 16)
- presenza di angina, fibrillazione atriale o altra aritmia
- donne gravide o che progettino una gravidanza
- classe NYHA III o IV o rapido peggioramento clinico
- necessità di elevati dosaggi di diuretico (>75 mg/di di furosemide)
- ipotensione (PAs = 90 mmHg)
- peggioramento dell'insufficienza renale
- avvio o adeguamento della dose di ACEi in caso di:
  - causa sconosciuta di SC
  - pressione sistolica <100 mmHg
  - creatinina >2 mg/dL
  - NYHA IV
- avvio o adeguamento della dose di beta-bloccante in caso di:
  - NYHA III-IV
  - eziologia sconosciuta
  - controindicazioni relative: bradicardia, ipotensione
  - intolleranza alle bassi dosi
  - sospensione dei beta-bloccanti precedentemente somministrati a causa di sintomi
  - sospetto di asma bronchiale

#### **Follow-up strumentale cardiologico**

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

**Tabella 17. Follow-up in continuità assistenziale**

NYHA	Per i sintomi	Per migliorare la prognosi
I	ridurre/sospendere il diuretico	ACE-inibitore, beta-bloccante dopo IM
II	diuretico in relazione ai sintomi	ACE-inibitore o AT-2 bloccante in caso di intolleranza, beta-bloccante
III	+ diuretici + digitale + nitrati	ACE-inibitore o AT-2 bloccante in caso di intolleranza, beta-bloccante, spironolattone, AT2 bloccante
IV	+ diuretici + digitale + nitrati + supporto inotropo/vasodilatatore temporaneo	ACE-inibitore o AT-2 bloccante in caso di intolleranza, beta-bloccante, spironolattone, AT2 bloccante
modificata da Dickstein		

**Tabella 18. Ottimizzazione farmacologica**

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nuova diagnosi di SC in paziente in NYHA III o IV</li> <li>• Indicazione a esami cardiologici invasivi (coronarografia, cateterismo, studio elettrofisiologico, eccetera)</li> <li>• Instabilizzazione clinica di SC cronico che non risponde al potenziamento della terapia diuretica o alle modifiche posologiche delle concomitanti terapie per lo SC</li> <li>• Sospetta ischemia miocardica acuta</li> <li>• Tachi o bradiaritmia sintomatica con compromissione emodinamica</li> <li>• Ipotensione sintomatica o sincope</li> <li>• Insufficienza renale acuta</li> <li>• Grave patologia extracardiaca concomitante (polmonite, sospetta embolia polmonare,...)</li> <li>• Impossibilità di adeguata assistenza a domicilio</li> </ul>
--

**Tabella 19. Eventuale indicazione al ricovero**

In sintesi, i compiti infermieristici consistono in:

- prendersi carico dei pazienti alla dimissione o dopo la prima visita ambulatoriale specialistica;
- rinforzare la comunicazione medica relativa alla patologia cardiaca con il paziente;
- informare il paziente e il medico di famiglia della programmazione terapeutica formulata dallo specialista ospedaliero;
- occuparsi dell'educazione sanitaria di pazienti e familiari (riunioni di gruppo, materiale informativo, diario per il paziente, informazioni sulla dieta, attività fisica, rianimazione cardio-polmonare di primo soccorso);
- sottolineare l'importanza dell'adesione alla terapia, rinforzarla e verificarla;
- insegnare e stimolare l'autogestione;
- supportare gli aspetti gestionali-organizzativi (gestione degli appuntamenti, controllo e comunicazione dei referti degli esami ematochimici e strumentali, eccetera);
- controllare l'allenamento fisico (esecuzione e livello), se indicato;
- raccogliere periodicamente, all'occorrenza, dati clinici telefonici seguendo una scheda predisposta;
- essere disponibile al contatto diretto con il paziente e il medico di famiglia;

- essere in grado di riconoscere i sintomi, valutare i referti degli esami ematochimici, dimensionare il problema, dare adeguata risposta, giudicare la necessità di una consultazione medica o cardiologica o di altro provvedimento;
- suggerire cambiamenti di posologia di alcuni farmaci;
- controllare i fattori di rischio (per esempio il fumo);
- raccogliere dati per la ricerca;
- fornire i numeri telefonici e le indicazioni necessarie per le chiamate di emergenza.

## Cure palliative

Sebbene sia generalmente nota la gravità della prognosi dello SC, sia in termini di morbilità che di mortalità, solo una minima percentuale di pazienti riceve cure palliative, termine che indica un approccio orientato al miglioramento della qualità della vita loro e delle loro famiglie, attraverso la prevenzione e il sollievo della sofferenza, per mezzo dell'identificazione precoce e del trattamento del dolore e di altri problemi fisici, psicosociali e spirituali. Non si tratta ovviamente di affrettare la morte o rinunciare a cure efficaci, ma semplicemente di riconoscere che, quando il processo di malattia è arrivato a un punto tale in cui non si possa fondatamente attendere un ulteriore beneficio per la salute del malato, i sanitari devono desistere dall'ostinazione in trattamenti diagnostici e terapeutici. Proprio per evitare il rischio del cosiddetto accanimento terapeutico, come espressamente previsto anche nei codici deontologici dei medici e degli infermieri, si auspica un sempre maggior coinvolgimento del paziente nelle decisioni che riguardano la sua salute.

Il relativamente scarso ricorso alle cure palliative nell'ambito dello SC dipende sia da barriere culturali che dall'intrinseca difficoltà a prevedere il decorso clinico. Se per una cardiopatia è sempre difficile accettare il concetto di limite alle cure, sia da parte del paziente e dei familiari che dei curanti, si deve anche considerare che lo SC, diversamente dalle neoplasie, consta di fasi alterne di stabilizzazione, aggravamento ed anche miglioramento.

Si deve comunque evitare l'errore di considerare le cure palliative soltanto come trattamenti alternativi, con un inizio temporale ben definito; la corretta prospettiva culturale è invece quella dell'integrazione, come suggerito dalla Società Europea di Cardiologia nel suo documento del 2009. In particolare, si raccomanda una pianificazione anticipata delle cure, discutendo fin dai primi stadi di malattia con i pazienti e con i loro familiari la prognosi della malattia, per chiarire l'orientamento nei confronti delle possibili opzioni di trattamento. Con l'avvicinarsi della fine della vita, ogni terapia che può allungare la vita senza migliorarne la qualità dovrebbe essere oggetto di profonda riflessione e anche di possibile interruzione.

## Comunicazione

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

ta al paziente. Tecniche comunicative quali l'ascolto attivo, l'uso del silenzio, delle sollecitazioni verbali, paraverbali e non verbali, la capacità di chiedere e di utilizzare meccanismi di *feedback*, le tecniche verbali di parafrasi, ricapitolazione e sintesi, le modalità di comportamento interpersonale ed informativo/educativo, la comunicazione non verbale, eccetera, possono essere spontanee o apprese.

Una comunicazione efficace non dipende soltanto dalle singole tecniche utilizzate, ma soprattutto dall'abilità di organizzare in modo organico tali tecniche durante il colloquio con il paziente. Il contenuto, lo stile e la tempistica dell'informazione devono essere suggerite dai bisogni del paziente. A meno che volutamente esclusi dal paziente, i familiari dovrebbero essere coinvolti nel processo assistenziale. La prognosi dovrebbe essere discussa con il paziente e con i familiari in modo aperto ed onesto. La comunicazione tra medico di medicina generale e specialista ha valore terapeutico in quanto permette un corretto trasferimento delle informazioni sanitarie e del piano terapeutico complessivo dallo specialista ospedaliero al medico curante ed è una *conditio sine qua non* per la continuità assistenziale, strumento essenziale per garantire efficacia alla terapia.

## Depressione e ansia

La diagnosi di depressione dovrebbe essere considerata in tutti i pazienti potendo costituire di per sé un indicatore prognostico negativo. La depressione tende infatti a essere circa 2 o 3 volte più frequente nei pazienti affetti da patologie croniche rispetto ai soggetti sani. Il trattamento della depressione o dell'ansia ha il potere di migliorare la qualità della vita e incidere anche sulle aspettative di vita. In una revisione meta-analitica di prevalenza tra depressione e SC era presente una depressione clinicamente significativa nel 21,5% dei pazienti con SC. La frequenza può tuttavia essere più elevata se valutata con specifici questionari; è inoltre ovviamente maggiore nei pazienti con SC avanzato. L'identificazione della depressione potrebbe aiutare a mirare un *management program*, evitare ritardi nel trattamento e di conseguenza diminuire la mortalità per SC. Il trattamento specifico dovrebbe essere valutato in base al rapporto rischio/beneficio.

La presenza di una malattia cronica può complicare il riconoscimento e la valutazione della depressione. Il NICE clinical guideline for chronic heart failure 2010 suggerisce che:

- la presenza di depressione deve essere valutata in tutti i pazienti con SC;
- se la depressione è stata causata dal peggioramento dei sintomi di SC, dovrebbe essere intrapresa un'ulteriore valutazione dello stato psicologico dopo che le condizioni cliniche si sono stabilizzate. Se invece un miglioramento delle condizioni cliniche determina un conseguente miglioramento dello stato depressivo, non è necessario alcun tipo di trattamento specifico;
- di fronte a una diagnosi certa di depressione associata a SC, il paziente deve essere trattato;
- il rischio/beneficio per il trattamento con farmaci deve essere considerato con criterio;
- il paziente deve consultare un operatore sanitario prima di assumere prodotti di erboristeria;
- l'operatore sanitario deve valutare, durante la prescrizione degli antidepressivi, le potenziali interazioni tra i farmaci da lui prescritti e i farmaci specifici per lo SC, oppure le interazioni con altri trattamenti utilizzati dal paziente.

# Sottogruppi di pazienti con SC cronico

## Età

L'approccio terapeutico alla disfunzione sistolica nell'anziano deve essere identico a quello dei pazienti più giovani per quanto riguarda la scelta dei farmaci. Non vi sono prove che le dosi debbano essere ridotte nell'anziano, ma la tolleranza può essere ridotta, gli effetti indesiderati più frequenti e l'adesione inferiore. Il controllo clinico deve essere più frequente. Tra le malattie dell'invecchiamento la disfunzione renale è particolarmente importante in quanto alcuni farmaci (come ACE-inibitori, sartani e digossina) vengono escreti per via renale. Altri fattori complicanti legati all'invecchiamento comprendono la disfunzione diastolica, la ridotta funzione recettoriale e l'alterata regolazione ortostatica della pressione arteriosa. Uno stile di vita sedentario, con decondizionamento e ridotta massa scheletrica, e una minore assunzione di calorie/proteine complicano ulteriormente il trattamento dello SC nell'anziano.

## Genere

L'approccio terapeutico alla disfunzione sistolica nella donna deve essere identico a quello dei pazienti di sesso maschile per quanto riguarda la scelta dei farmaci. Le donne sono spesso sottotrattate, nonostante le analisi *post-hoc* dei grandi *trial* evidenzino come gli effetti clinici dei farmaci non siano diversi. Se la donna è in età riproduttiva occorre considerare i rischi teratogeni dei farmaci (ACE-inibitori, amiodarone). Se la donna ha (o ha avuto) una cardiomiopatia peripartum il rischio di andare incontro a problemi con un'eventuale successiva gravidanza è concreto.

## Scompenso cardiaco sintomatico

### Classe NYHA II

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

### Classe NYHA III-IV

- Chiedere consulto specialistico
- Aggiungere una bassa dose di spironolattone (12,5-25 mg al giorno)
- Aggiungere sartano
- Possono essere aggiunti i glicosidi cardiaci

- È possibile aumentare la dose dei diuretici dell'ansa; combinazioni di diuretici (un diuretico dell'ansa con un tiazidico) risultano spesso utili
- In caso di blocco di branca sinistra e FE <35% considerare resincronizzazione ventricolare
- Prendere in esame il trapianto di cuore o riconsiderare eventuali benefici che potrebbero derivare da pratiche di rivascolarizzazione coronarica, aneurismectomia o chirurgia valvolare.

### **SC allo stadio terminale (Classe IV NYHA nonostante trattamento ottimale e diagnosi adeguata)**

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

## Bibliografia

- Ahmed A. Quality and outcomes of heart failure care in older adults: role of multidisciplinary disease-management programs. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50: 1590-1593.
- Ahmed A et al. Digoxin and reduction in mortality and hospitalization in heart failure: a comprehensive post hoc analysis of the DIG trial. *Eur Heart J* 2006; 27: 178-86.
- Albert NM et al. Executive summary: HFSA 2010 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. Heart Failure Society Of America. *J Cardiac Fail* 2010; 16: 475-539.
- Anderson JL. Hemodynamic and clinical benefits with intravenous milrinone in severe chronic heart failure: results of a multicenter study in the United States. *Am Heart J* 1991; 121: 1956-64.
- Andrew P et al. Continuous home ambulatory intravenous inotropic drug therapy in severe heart failure: safety and cost efficacy. *Am Heart J* 1997; 134: 889-900.
- Applefled MM et al. Outpatient dobutamine and dopamine infusions in the management of chronic heart failure: clinical experience in 21 patients. *Am Heart J* 1987; 114: 589-95.
- Baker DW et al. Management of heart failure. III. The role of revascularization in the treatment of patients with moderate or severe left ventricular systolic dysfunction. *JAMA* 1994; 272:1528-34.
- Barbour E et al. Adherence to exercise training in heart failure: a review. *Heart Fail Rev* 2008; 13: 81-89.
- Belardinelli R et al. A randomized, controlled trial of long-term moderate exercise training in chronic heart failure: effects on functional capacity, quality of life, and clinical outcome. *Circulation* 1999; 99: 1173-82.
- Beta-Blocker Heart Attack Trial Research Group. A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. I. Mortality Results. *JAMA* 1982; 247: 1707-14.
- Betti I et al. The role of N-terminal PRO-Brain natriuretic peptide and Echocardiography for screening asymptomatic left ventricular dysfunction in a population at high risk for heart failure. The PROBE-HF Study. *J Cardiac Fail* 2009; 15: 377-84.
- Bleeker GB et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with systolic left ventricular dysfunction and symptoms of mild heart failure secondary to ischemic or nonischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2006; 98: 230-5.
- Bonow RO et al. Guidelines for the management of patients with valvular heart disease; executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 1998; 98: 1949-84.
- Braunwald E et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 2058-68.
- Cadel A et al. Effects of digoxin, placebo and ibopamine on exercise tolerance and cardiac rhythm of patients with chronic post-infarct left ventricular failure. *Arzneimittelforschung* 1986; 36: 376-9.
- Cesario D et al. Beneficial effects of intermittent home administration of the inotrope/vasodilator milrinone in patients with end-stage congestive heart failure: a preliminary study. *Am Heart J* 1998; 135: 121-9.

- Chung ES et al. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial. *Circulation* 2008; 117: 2608-16.
- Cleland JG et al.; Carvedilol hibernating reversible ischaemia trial: marker of success investigators. Myocardial viability as a determinant of the ejection fraction response to carvedilol in patients with heart failure (CHRISTMAS trial): randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 14-21.
- Cleland JG 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.
- Cleland JGF et al. for PEP-CHF Investigators. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J* 2006; 27: 2338-45.
- Clerico A et al. Diagnostic accuracy and prognostic relevance of the measurement of the cardiac natriuretic peptides: a review. *Clin Chem* 2004; 50: 33-5.
- Coats AJ. The “muscle hypothesis” of chronic heart failure. *J Mol Cell Cardiol.* 1996; 28: 2255-62.
- Cohn JN et al. A dose-dependent increase in mortality with vesnarinone among patients with severe heart failure. Vesnarinone Trial Investigators. *N Engl J Med* 1998; 339: 1810-6.
- Connolly HM et al. Aortic valve replacement for aortic stenosis with severe left ventricular dysfunction : prognostic indicators. *Circulation* 1997; 95: 2395-400.
- Connolly SJ et al. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. AVID, CASH and CIDS studies. Antiarrhythmics vs implantable defibrillator study. Cardiac Arrest Study Hamburg. Canadian Implantable Defibrillator Study. *Eur Heart J* 2000; 21: 2071-8.
- Connolly SJ, et al. Effects of physiologic pacing versus ventricular pacing on the risk of stroke and death due to cardiovascular causes. Canadian Trial of Physiologic Pacing Investigators. *N Engl J Med.* 2000; 342: 1385-91.
- Connors AF et al. The effectiveness of right heart catheterization in the initial care of critically ill patients. SUPPORT Investigators. *JAMA* 1996; 276: 889-97.
- Dao Q et al. Utility of B-type natriuretic peptide in the diagnosis of congestive heart failure in an urgent-care setting. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 379-85.
- Desai AS 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.
- Di Bianco R et al. A comparison of oral milrinone, digoxin, and their combination in the treatment of patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1989; 320: 677-83.
- Dickstein K et al. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008; 29: 2388-442.
- Downing J et al. The role of exercise training in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 561-9.
- Drazner MH et al. Prognostic importance of elevated jugular venous pressure and a third heart sound in patients with heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345: 574-81.

- Eagle KA et al. ACC/AHA 2004 guideline update for coronary artery bypass graft surgery: a report of the American college of Cardiology/American Heart association Task Force on practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery) Available at: <http://www.acc.org/clinical/guidelines/cabg/cabg.pdf>.
- Egiziano G et al. Improved outcomes in heart failure treated with high-dose ACE inhibitors and ARBs: a population-based study ONLINEÀ FIRST. *Arch Intern Med.* 2012; doi:10.1001/archinternmed.2012.2514.
- Elis A et al. Intermittent dobutamine treatment in patients with chronic refractory congestive heart failure:a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 63: 682-5.
- Emdin M et al. Documento di consenso. Raccomandazioni sull'impiego clinico dei peptidi natriuretici cardiaci. *Ital Heart J Suppl* 2005; 6: 308-25.
- Faris R et al. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta analysis of randomised controlled trials. *Int J Cardiol* 2002; 82: 149-58.
- Flaker GC et al. Antiarrhythmic drug therapy and cardiac mortality in atrial fibrillation. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 527-32.
- Flather MD et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction:a systematic overview of data from individual patients. ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet* 2000; 355: 1575-81.
- Flynn KE et al Effects of exercise training on health status in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 301: 1451-9.
- Fonarow GC et al. Improving evidence-based care for heart failure in outpatient cardiology practices: primary results of the Registry to Improve the Use of Evidence-Based Heart Failure Therapies in the Outpatient Setting (IMPROVE HF) *Circulation* 2010; 122: 585-96.
- Gheorghide M et al. Chronic heart failure in the United States: a manifestation of coronary artery disease. *Circulation* 1998; 97: 282-9.
- Hatzizacharias A et al. Intermittent milrinone effect on long-term hemodynamic profile in patients with severe congestive heart failure. *Am Heart J* 1999; 138: 241-6.
- Heerdink ER et al. NSAIDs associated with increased risk of congestive heart failure in elderly patients taking diuretics. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1108-12.
- Heist EK et al. Atrial fibrillation and congestive heart failure: risk factors, mechanisms, and treatment. *Prog Cardiovasc Dis.* 2006; 48: 256-69.
- Herchuelz A et al. Interaction between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and loop diuretics: modulation by sodium balance. *J Pharmacol Exp Ther* 1989; 248: 1175-81.
- Hsu LF et al. Catheter ablation for atrial fibrillation in congestive heart failure. *N Engl J Med* 2004; 351: 2373-83.
- Izzo JI et al. Mechanism and management of hypertension heart disease: from left ventricular hypertrophy to heart failure. *Med Clin North Am* 2004; 88: 1257-71.
- Jessup M et al. 2009 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2009; 119: e391-e479.

- Khand AU et al. Carvedilol alone or in combination with digoxin for the management of atrial fibrillation in patients with heart failure? *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1944-51.
- Kjeshus J et al. The effects of simvastatin on the incidence of heart failure in patients with coronary heart disease. *J Card Fail* 1997; 3: 249-54.
- Kostis JB et al. For the SHEP Cooperative Research Group. Prevention of heart failure by anti-hypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. *JAMA* 1997; 278: 212-6.
- Lamas GA et al. Mode Selection Trial in Sinus-Node Dysfunction. Ventricular pacing or dual-chamber pacing for sinus-node dysfunction. *N Engl J Med* 2002; 346: 1854-62.
- Maisel AS et al, for the Breathing Not Properly Multinational Study Investigators. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347: 161-7.
- Maisel AS. The diagnosis of acute congestive heart failure: role of BNP measurements. *Heart Fail Rev* 2003; 8: 327-34.
- Maisel AS. Use of BNP levels in monitoring hospitalized heart failure patients with heart failure. *Heart Fail Rev* 2003; 8: 339-44.
- Mant J et al. Management of chronic heart failure in adults: synopsis of the National Institute for Health and Clinical Excellence Guideline. *Ann Intern Med* 2011; 155: 252-259.
- Marijon E et al. Predictors for short-term progressive heart failure death in New York Heart Association II patients implanted with a cardioverter defibrillator – the EVADEF study. *Am Heart J* 2010; 159: 659-64.
- Marius-Nunez AL et al. Intermittent inotropic therapy in an outpatient setting: a cost-effective therapeutic modality in patients with refractory heart failure. *Am Heart J* 1996; 132: 805-8.
- Massie BM et al. for the I-PRESERVE Investigators. Irbesartan in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2008; 359: 2456-67.
- Massie BM et al. Lack of relationship between the short-term hemodynamic effects of captopril and subsequent clinical responses. *Circulation* 1984; 69: 1135-41.
- McAlister FA et al. How many patients with heart failure are eligible for cardiac resynchronization? Insights from two prospective cohorts. *Eur Heart J* 2006; 27: 323-9.
- McMinn TR et al. Hereditary dilated cardiomyopathy. *Clin Cardiol* 1995; 18: 7-15.
- McMurray et al. Effects of statin therapy according to plasma high-sensitivity C-reactive protein concentration in the Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure (CORONA): a retrospective analysis. *Circulation* 2009; 120: 2188-96.
- Mebazaa A et al. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE Randomized Trial. *Lancet* 2007; 297: 1883-91.
- Miller LW et al. Outpatient dobutamine for endstage congestive heart failure. *Crit Care Med* 1990; 18: S30-S33.
- Mueller C et al. Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea. *N Engl J Med* 2004; 350:647-54.
- Nanthakumar K 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.

- National Institute for Health and Clinical Excellence. Chronic Kidney Disease: Early identification and management of chronic kidney disease in adults in primary and secondary care (NICE Clinical Guideline 73). London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2008.
- Neal B et al. for the Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Lancet*. 2000; 356: 1955-64.
- Nesto RW et al. American Heart Association; American Diabetes Association. Thiazolidinedione use, fluid retention, and congestive heart failure: a consensus statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. *Circulation* 2003; 108: 2941-48.
- Newman D et al. CTOPP Investigators. Effect of pacing mode on health-related quality of life in the Canadian Trial of Physiologic Pacing. *Am Heart J* 2003; 145: 430-7.
- NICE Clinical Guideline No 108. Chronic heart failure national clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care. August 2010. Royal College of Physicians. 1-222.
- Owens AT et al. The year in heart failure 2010. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 1573-83.
- Packer M et al. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. The PROMISE Study Research Group. *N Engl J Med* 1991; 325: 1468-75.
- Packer M et al. Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting-enzyme inhibitors. RADIANCE Study. *N Engl J Med* 1993; 329: 1-7.
- Passino C et al. Aerobic training decreases B-type natriuretic peptide expression and adrenergic activation in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1835-9.
- Piepoli MF et al. For the ExTraMATCH Collaborative. Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH). *BMJ* 2004; 328: 189-95.
- Piepoli MF et al. Exercise training in heart failure: from theory to practice. A consensus document of the Heart Failure Association and the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Heart Fail* 2011; 13: 347-357.
- Pina IL et al. Exercise and heart failure: A statement from the American Heart Association Committee on exercise, rehabilitation, and prevention. *Circulation* 2003; 107: 1210-25.
- Roy D et al. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med* 2008; 358: 2667-77.
- Salomon R. The relationship between disorders of K and Mg homeostasis. *Seminars in nephrology* 1987; 7: 253-62.
- Shibata MC et al. Systematic review of the impact of beta blockers on mortality and hospital admissions in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2001; 3: 351-7.
- Short PM et al. Effect of  $\beta$  blockers in treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective cohort study. *BMJ* 2011; 342: d2549.
- Singh SN et al. Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure. *N Engl J Med* 1995; 333: 77-82.
- Smart N et al. Exercise training for patients with heart failure: a systematic review of factors that improve mortality and morbidity. *Am J Med* 2004; 15: 693-706.

- Stevenson LW et al. Optimizing therapy for complex or refractory heart failure: a management algorithm. *Am Heart J* 1998; 135: S293-S309.
- Stevenson WG et al. Management of atrial fibrillation in patients with heart failure. *Heart Rhythm*. 2007; 4: S28-S30.
- Stewart S et al. Home-based intervention in congestive heart failure; longterm implications in readmission and survival. *Circulation* 2002; 105: 2861-6.
- Stewart S et al. Home-based intervention in congestive heart failure: long-term implications on readmission and survival. *Circulation*. 2002; 105: 2861-6.
- Sung RY et al. Echocardiographic evaluation of cardiac function in paediatric oncology patients treated with or without anthracycline. *Int J Cardiol* 1997; 60: 239-48.
- Swedberg K et al. on behalf of the SHIFT Investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010; 376: 875-85.
- Tavazzi L et al. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 1231-9.
- Taylor AL et al. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med* 2004; 351: 2049-57.
- Taylor AL et al. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med* 2004; 351: 2049-57.
- Temporelli PL et al. Ruolo dell'ecocardiografia nella personalizzazione del follow-up dello scompenso cardiaco cronico nel paziente ambulatoriale. *G Ital Cardiol* 2010;11: S4-S32.
- The Criteria Committee of the New York Heart Association. Diseases of the heart and blood vessels: nomenclature and criteria for diagnosis. 6th ed. Boston, MA: Little Brown, 1964.
- The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997; 336: 525-33.
- The Norwegian Multicenter Study Group. Timolol-induced reduction in mortality and reinfarction in patients surviving acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1981; 304: 801-7.
- The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Predictors of thromboembolism in atrial fibrillation: I. Clinical features of patients at risk. *Ann Intern Med* 1992; 116: 1-5.
- Travers B. The role of the nurse in the education and support of patients and caregivers. *Eur J Heart Fail* 2009; S1: 33-5.
- Troughton RW et al. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet* 2000; 355: 1126-30.
- Tsutamoto T et al. Plasma brain natriuretic peptide level as a biochemical marker of morbidity and mortality in patients with asymptomatic or minimally symptomatic left ventricular dysfunction: comparison with plasma angiotensin II and endothelin-1. *Eur Heart J* 1999; 20: 1799-807.
- Uretsky BF et al. Multicenter trial of oral enoximone in patients with moderate to moderately severe congestive heart failure. Lack of benefit compared with placebo. Enoximone Multicenter Trial Group. *Circulation* 1990; 82: 774-80.
- Uretsky BF et al. Randomized study assessing the effect of digoxin withdrawal in patients with mild to moderate chronic congestive heart failure: results of the PROVED trial. PROVED Investigative Group. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 955-62.

- Valle R et al. B-type natriuretic peptide can predict the medium-term risk in patients with acute heart failure and preserved systolic function. *J Card Fail* 2005; 11: 498-503.
- Van Bommel RJ et al. Value of tissue Doppler echocardiography in predicting response to cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure. *Am J Cardiol* 2010; 105: 1153-8.
- Weber KT et al. Pirbuterol, an oral beta-adrenergic receptor agonist, in the treatment of chronic cardiac failure. *Circulation* 1982; 66: 1262-7.
- Willenheimer R et al; CIBIS III Investigators. Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence: results of the randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III. *Circulation* 2005; 112: 2426-35.
- Willerson JT et al. Cardiac resynchronization therapy. Helpful now in selected patients with CHF. *Circulation* 2004; 109: 308-9.
- Wisløff U et al. Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients: a randomized study. *Circulation* 2007; 115: 3086-94.
- Zaya M et al. The dilemma, causes and approaches to avoid recurrent hospital readmissions for patients with chronic heart failure. *Heart Fail Review*. Springer Science+Business Media, 2011 DOI 10.1007/s10741-011-9256-60.

# Appendici

## Appendice 1

### Principali *trial* di terapia farmacologica e non farmacologica condotti in pazienti con scompenso cardiaco (in ordine alfabetico)

#### ANZ (Australia and New Zealand heart failure study)

**Pubblicazione:** Lancet 1997; 349: 375-80.

**Pazienti:** 415 pazienti, eziologia ischemica, FE  $\leq$ 45%, NYHA II-III.

**Trattamento:** randomizzato: carvedilolo verso placebo.

**Risultati:** non differenza nell'incidenza degli episodi di SC; riduzione della mortalità e delle ospedalizzazioni (RR 1,12; CI 0,57-0,95). Non modificazioni della tolleranza allo sforzo, della distanza percorsa al test dei sei minuti e della classe NYHA.

---

#### AIRE (Acute infarction ramipril efficacy study)

**Pubblicazione:** Lancet 1993; 342: 821-8.

**Pazienti:** 2.206 pazienti, recente IM e SC.

**Trattamento:** randomizzato: ramipril verso placebo.

**Risultati:** riduzione della mortalità totale del 27%. Non differenze in incidenza di ictus o reinfarto.

---

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

**Pubblicazione:** JAMA 2002; 288: 2981-97.

**Pazienti:** 33.357 ipertesi di età media 55 anni e con almeno 1 fattore di rischio aterosclerotico.

**Trattamento:** randomizzato: clortalidone verso lisinopril verso amlodipina.

**Risultati:** nessuna differenza tra i tre trattamenti nell'endpoint combinato malattia coronarica fatale o infarto non fatale.

---

*N.B. Il braccio doxazosin è stato prematuramente interrotto per un eccesso di incidenza di eventi cardiovascolari 8 in particolare di SC) quando confrontato con il clortalidone.*

---

#### ATLAS (Assessment of treatment with Lisinopril and survival)

**Pubblicazione:** Circulation 1999; 100: 2312-8.

**Pazienti:** 3.164 pazienti, FE  $\leq$ 30%, NYHA II-IV.

**Trattamento:** randomizzato: lisinopril a bassa o alta dose (2,5-5 mg/die verso 32,5-35 mg/die).

**Risultati:** trend verso riduzione della mortalità totale e della mortalità cardiovascolare nel gruppo trattato con alta dose di lisinopril, statisticamente non significativa; riduzione dell'*end-point* combinato mortalità totale-ospedalizzazioni del 12%.

---

### **AVID (Antiarrhythmics versus implantable defibrillators)**

**Pubblicazione:** N Engl J Med 1997; 337: 1576-83.

**Pazienti:** 1.016 pazienti, fibrillazione ventricolare o tachicardia ventricolare mal tollerata emodinamicamente.

**Trattamento:** defibrillatore impiantabile verso trattamento farmacologico (principalmente amiodarone o sotalolo).

**Risultati:** riduzione della mortalità nei pazienti con defibrillatore impiantabile del 39% a 1 anno, del 27% a 2 anni e del 31% a 3 anni.

---

### **BEST (Beta-blocker evaluation survival trial)**

**Pubblicazione:** N Engl J Med 2001; 344: 1659-67.

**Pazienti:** 2.708 pazienti NYHA III-IV, FE  $\leq$ 35%.

**Trattamento:** randomizzato: bucindololo verso placebo.

**Risultati:** nessun effetto positivo sulla sopravvivenza.

---

### **CABG-Patch**

**Pubblicazione:** N Engl J Med 1997; 337: 1569-75 e Am J Cardiol 1999; 83: D74-D78.

**Pazienti:** 900 pazienti eleggibili per rivascolarizzazione miocardica, FE  $\leq$ 35%, potenziali tardivi positivi.

**Trattamento:** randomizzato: rivascolarizzazione miocardica chirurgica + ICD verso controlli.

**Risultati:** a un *follow-up* medio di 32 mesi, non differenze significative di mortalità (RR 1,07; CI 0,81-1,42).

---

### **CAPRICORN (Carvedilol post-infarct survival controlled evaluation)**

**Pubblicazione:** Lancet 2001; 357: 1385-90.

**Pazienti:** 1.959 post-IM, FE  $\leq$ 40%.

**Trattamento:** randomizzato: carvedilolo verso placebo.

**Risultati:** riduzione della mortalità non significativa (RR 0,77; CI 0,60-0,98,  $p=0,03$ ).

---

### **CARE-HF (The Effect of Cardiac Resynchronization on Morbidity and Mortality in Heart Failure)**

**Pubblicazione:** N Engl J Med 2005; 352: 1539-49.

**Pazienti:** 813 pazienti, NYHA III-IV, FU medio 29,4 mesi.

**Trattamento:** terapia farmacologica verso terapia farmacologica + resincronizzazione (CRT).

**Risultati:** nei pazienti con SC e desincronizzazione, la CRT in aggiunta alla terapia medica migliora la qualità della vita e riduce le complicanze e il rischio di morte; l'*endpoint* primario (mortalità + ospedalizzazione per cause cardiovascolari) era significativamente ridotto (HR 0,63; CI 95% 0,51-0,77,  $p<0,001$ ); l'*endpoint* secondario (mortalità per tutte le cause) era ridotto (HR 0,64; CI 95% 0,48-0,85,  $p<0,002$ ). La CRT deve essere quindi presa in considerazione nei pazienti di questo tipo.

---

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

**Pubblicazione:** Cardiovasc Drug Ther 2001; 15: 69-77 e Eur Heart J, 2002; 4: 661-6.

**Pazienti:** 572 pazienti con SC stabile, FE  $\leq$ 40%.

**Trattamento:** randomizzato: carvedilolo verso enalapril verso carvedilolo + enalapril.

**Risultati:** il trattamento combinato ha portato una riduzione significativa del volume ventricolare sinistro indicizzato a 18 mesi di *follow-up*; il carvedilolo da solo ha portato un effetto intermedio, non significativamente superiore all'enalapril da solo.

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

**Pubblicazione:** Lancet 2003; 362: 757-81.

**Pazienti:** 7.601 pazienti, NYHA II-IV.

**Trattamento:** randomizzato: candesartan verso placebo.

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

**CIBIS I (The cardiac Bisoprolol study)**

**Pubblicazione:** Circulation 1994; 90: 1765-73.

**Pazienti:** 641 pazienti, NYHA III-IV, FE  $\leq$ 40%.

**Trattamento:** bisoprololo verso placebo.

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

**CIBIS II (The cardiac Bisoprolol study II)**

**Pubblicazione:** Lancet 1999; 353: 9-13.

**Pazienti:** 659 pazienti, NYHA III-IV, FE  $\leq$ 35%.

**Trattamento:** bisoprololo verso placebo.

**Risultati:** riduzione della mortalità totale, della mortalità cardiovascolare e delle riospedalizzazioni.

**CIBIS-III (Effect on Survival and Hospitalization of Initiating Treatment for Chronic Heart Failure With Bisoprolol Followed by Enalapril, as Compared With the Opposite Sequence Results of the Randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study)**

**Pubblicazione:** Circulation 2005; 112: 2426-35.

**Pazienti:** 1.010 pazienti, SC lieve-moderato, FE  $\leq$ 35%.

**Trattamento:** terapia iniziale con bisoprololo (*target* dose 10 mg) verso terapia iniziale con enalapril (*target* dose 10 mg BID) per 6 mesi seguita dalla loro combinazione per 6-24 mesi.

**Risultati:** il trattamento iniziale con bisoprololo non era inferiore al trattamento iniziale

con enalapril in termini di *end-point* primario (mortalità + ospedalizzazione) (HR 1,17; CI 95% 0,51-0,77,  $p < 0,001$ ). Entrambe le strategie possono essere sicure ed efficaci.

---

### **CIDS (Canadian implantable defibrillator study)**

**Pubblicazione:** Circulation 2000; 101: 1297-302.

**Pazienti:** 2.647 pazienti con documentata fibrillazione ventricolare o arresto cardiaco cardiovertito o defibrillato o tachicardia ventricolare sostenuta causa di sincope o veloce (FC = 150 bpm) o angina quando la FE era  $\leq 35\%$  o sincope con successiva evidenza di tachicardia ventricolare spontanea o sostenuta monomorfa.

**Trattamento:** ICD verso amiodarone.

**Risultati:** in tutti, non differenze significative nella mortalità totale e aritmica. Nei pazienti stratificati per essere a maggior rischio il beneficio dell'ICD sull'amiodarone diventa evidente ( $p = 0,011$ ). I pazienti a maggior probabilità di beneficiare di un ICD erano gli anziani ( $> 70$  anni), FE  $\leq 35\%$ , NYHA III-IV.

---

### **COMET (Carvedilol or Metoprolol European trial)**

**Pubblicazione:** Lancet 2003; 362: 7-13.

**Pazienti:** 3.029 pazienti, NYHA II-IV, FE  $\leq 35\%$ .

**Trattamento:** randomizzato: carvedilolo verso metoprololo.

**Risultati:** a un *follow-up* medio di 58 mesi, nel gruppo trattato con carvedilolo si è verificata una mortalità inferiore (RR 0,83; CI 0,74-0,93,  $p = 0,0017$ ); non differenze nell'incidenza di effetti collaterali.

---

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

**Pubblicazione:** Eur J Heart Fail 2003; 5: 391-8.

**Pazienti:** 1.520 pazienti, NYHA III-IV, FE  $\leq 35\%$ , QRS  $> 120$  msec, PR  $> 150$  msec, diametro telediastolico ventricolare sinistro  $> 60$  mm.

**Trattamento:** randomizzato: trattamento farmacologico standard verso resincronizzazione verso resincronizzazione + ICD.

**Risultati:** lo studio è stato chiuso in anticipo dopo un *follow-up* medio di 16 mesi per eccesso di beneficio. La resincronizzazione da sola ha ridotto in modo significativo le ospedalizzazioni, mentre una riduzione significativa della mortalità si è avuta nel gruppo trattato con resincronizzazione + ICD.

---

### **CONSENSUS (Cooperative North Scandinavian Enalapril survival study)**

**Pubblicazione:** N Engl J Med 1987; 316: 1429-35 - Circulation 1990; 82: 1730-36 - Am J Cardiol 1990; 66: D40-D45 - Am J Cardiol 1992; 69: 103-107.

**Pazienti:** 235 pazienti, NYHA IV.

**Trattamento:** randomizzato: enalapril verso placebo.

**Risultati:** riduzione del 40% della mortalità totale nel gruppo trattato con enalapril a 6 mesi di *follow-up*, del 31% a un anno e del 27% al termine dello studio, dovuto prin-

principalmente a riduzione delle morti per progressione dello SC, senza differenza nell'incidenza di morte improvvisa. Inoltre miglioramento della classe NYHA e riduzione delle dimensioni del ventricolo sinistro nel gruppo trattato.

---

### **CONTAK CD**

**Pubblicazione:** Eur J Heart Fail 2001; 3: 491-4.

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

**Trattamento:** studio randomizzato, *crossover*, parallelo sulla desincronizzazione biventricolare.

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

---

### **COPERNICUS (Carvedilol prospective randomized cumulative survival trial)**

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

**Pazienti:** 2.200 pazienti NYHA III-IV, FE  $<25\%$ .

**Trattamento:** carvedilolo verso placebo, randomizzato.

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

---

### **DEFINITE (Prophylactic Defibrillator Implantation in Patients with Non ischemic Dilated Cardiomyopathy)**

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

**Pazienti:** 458 pazienti, cardiomiopatia dilatativa non ischemica FE  $\leq 35\%$ , battiti ectopici ventricolari o TVNS, FU medio  $29,0 \pm 14,4$  mesi.

**Trattamento:** terapia farmacologica standard verso terapia farmacologica standard + ICD monocamerale.

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

---

### **DIAMOND (Danish investigations of arrhythmia and mortality on Dofetilide)**

**Pubblicazione:** N Engl J Med 1999; 341: 857-65.

**Pazienti:** 1.518 pazienti con SC + 1510 con recente IM ( $<7$  gg.)

**Trattamento:** randomizzato: dofetilide verso placebo.

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

---

### **DICE (Dobutamine intermittent)**

**Pubblicazione:** Am Heart J 1999; 138: 247-53.

**Pazienti:** 38 pazienti con FE  $\leq 30\%$  NYHA III-IV.

**Trattamento:** randomizzato: dobutamina intermittente a bassa dose verso placebo.  
**Risultati:** riduzione delle ospedalizzazioni nei pazienti con dobutamina.

---

#### **DIG (The Digitalis investigation group study)**

**Pubblicazione:** N Engl J Med 1997; 336: 525-33.

**Pazienti:** 6.800 pazienti con FE  $\leq$ 45% e 988 pazienti con FE >45%, SC.

**Trattamento:** randomizzato: digitale verso placebo.

**Risultati:** non differenze in mortalità, incidenza di ischemia miocardica o aritmie. Riduzione delle ospedalizzazioni nei pazienti con FE  $\leq$ 45%.

---

#### **ELITE I (Evaluation of Losartan in the elderly)**

**Pubblicazione:** Lancet 1997; 349: 747-52.

**Pazienti:** 22 pazienti, NYHA II-IV, FE  $\leq$ 40%.

**Trattamento:** captopril+placebo/losartan o placebo/captopril+losartan.

**Risultati:** nel gruppo trattato con losartan riduzione della mortalità totale ed improvvisa. Non differenze nelle ospedalizzazioni.

---

#### **ELITE II (Evaluation of Losartan in the elderly II)**

**Pubblicazione:** Lancet 2000; 355: 1582-7.

**Pazienti:** 3.152 pazienti, >60 anni, FE  $\leq$ 40%.

**Trattamento:** randomizzato: losartan verso captopril.

**Risultati:** il trattamento con losartan non è risultato superiore al captopril nel ridurre la mortalità.

---

#### **EMIAT (European myocardial infact Amiodarone trial)**

**Pubblicazione:** Am J Cardiol 1993; 72: 95F-98F - Eur Heart J 1994; 15: 620-4 - Lancet 1997; 349: 667-74.

**Pazienti:** 1.486 pazienti, con recente IM, FE  $\leq$ 40%.

**Trattamento:** randomizzato: amiodarone verso placebo.

**Risultati:** a 16 mesi di trattamento non differenze in mortalità totale e cardiovascolare; riduzione del 35% della mortalità aritmica.

---

#### **EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure)**

**Pubblicazione:** N Engl J Med 2011; 364: 11-21.

**Pazienti:** 2.737 pazienti con SC da disfunzione sistolica, classe NYHA II, FE  $\leq$ 35%.

**Trattamento:** randomizzato: eplerenone verso placebo.

**Risultati:** studio interrotto prematuramente dopo *follow-up* di 21 mesi; *end-point* primario (morte per cause cardiovascolari e ospedalizzazione per SC) nel 18,3% dei pazienti del gruppo eplerenone *vs* 25,9% nel gruppo placebo (p <0,001).

---

#### **EPHESUS (Eplerenone's Neurohormonal efficacy and survival study)**

**Pubblicazione:** Eur J Heart Fail 2003; 5: 391-8.

**Pazienti:** 6.632 pazienti, con recente IM, FE <40%, con evidenza di SC o con diabete mellito.

**Trattamento:** randomizzato: eplerenone verso placebo.

**Risultati:** il trattamento con eplerenone ha portato ad una riduzione della mortalità totale del 15% e della mortalità+ospedalizzazioni cardiovascolari del 13%; evidente riduzione soprattutto della morte improvvisa.

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

**Pubblicazione:** Lancet 2003; 362: 782-8.

**Pazienti:** 13.665 pazienti con stabile malattia coronarica, a basso rischio.

**Trattamento:** randomizzato: perindopril verso placebo.

**Risultati:** il trattamento con perindopril ha portato ad una riduzione dell'*end-point* combinato morte cardiovascolare, IM o arresto cardiaco del 20% (p=0,0003).

#### **EVADEF (Médico-Economique du Défibrillateur Automatique Implantable)**

**Pubblicazione:** Am Heart J 2010; 159: 659-664.

**Pazienti:** registro francese (22 Centri) 2001-2003: 1.030 pazienti, NYHA II.

**Trattamento:** pazienti sottoposti a impianto di ICD.

**Risultati:** la progressione dello SC era la causa principale di morte entro i 2 anni dall'impianto, suggerendo l'opportunità di valutare attentamente la terapia combinata ICD-CRT anche nei pazienti con SC lieve ed asincronia basale. Circa il 50% dei pazienti che morivano per progressione dello SC presentavano QRS  $\geq 120$  msec preimpianto.

#### **FACET (Flosequinam-ACE-inhibitor trial)**

**Pubblicazione:** Circulation 1993; 88: 492-501.

**Pazienti:** 322 pazienti, NYHA II-III, FE  $\leq 35\%$ .

**Trattamento:** randomizzato: flosequinam verso placebo.

**Risultati:** ad alte dosi miglioramento della capacità funzionale e della qualità di vita, non ottenuto a dosi più basse. Maggior numero di effetti collaterali nel gruppo trattato. Non differenze in mortalità. Inoltre, contemporanei trial hanno mostrato un aumento della mortalità nel gruppo trattato.

#### **FIRST (Flolan International Randomized Survival Trial)**

**Pubblicazione:** J Am Coll Cardiol 1996; 27: 141A.

**Pazienti:** 471 pazienti, FE <25%, NYHA III-IV, WP>15 mmHg, indice cardiaco <2,5 L/min/m<sup>2</sup>.

**Trattamento:** randomizzato: flolan verso placebo.

**Risultati:** il trial è stato interrotto precocemente per un eccesso di mortalità nel gruppo trattato.

### **GESICA (Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardiaca en Argentina)**

**Pubblicazione:** Lancet 1994; 344: 493-8.

**Pazienti:** 516 pazienti, FE  $\leq$ 35%, NYHA II-IV.

**Trattamento:** randomizzato: amiodarone verso placebo.

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

---

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

**Pubblicazione:** J Am Coll Cardiol 1996; 27: 337-44.

**Pazienti:** 18.895 pazienti con IMA.

**Trattamento:** randomizzato: lisinopril e nitrati, da soli o in combinazione.

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

---

### **GISSI-HF (Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure)**

**Pubblicazione:** Lancet 2008; 372: 1223-30.

**Pazienti:** 6.975 pazienti, NYHA II-IV, SC di ogni eziologia e indipendentemente da FE.

**Trattamento:** randomizzato: acidi grassi  $\omega$ 3 1 g *vs* placebo.

**Risultati:** il trattamento con acidi grassi  $\omega$ 3 in un *follow-up* di 3,9 anni ha determinato un piccolo vantaggio sull'*end-point* primario costituito da mortalità per tutte le cause (HR 0,91) e mortalità o ospedalizzazione per cause cardiovascolari (HR 0,92).

---

### **GISSI-HF (Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure)**

**Pubblicazione:** Lancet 2008; 372: 1231-9.

**Pazienti:** 4.574 pazienti, NYHA II-IV, SC di ogni eziologia e indipendentemente da FE.

**Trattamento:** randomizzato: Rosuvastatina 10 mg *vs* placebo.

**Risultati:** il trattamento con rosuvastatina in un *follow-up* di 3,9 anni non ha avuto effetti sull'*end-point* primario costituito da mortalità per tutte le cause e mortalità o ospedalizzazione per cause cardiovascolari.

---

### **HEAAL (Heart failure Endpoint evaluation of Angiotensin II Antagonist Losartan)**

**Pubblicazione:** Lancet 2009; 374: 1840-8.

**Pazienti:** 3.846 pazienti con SC, NYHA II-IV, FE  $\leq$ 40% intolleranti agli ACE inibitori.

**Trattamento:** randomizzato: losartan 150 mg *vs* losartan 50 mg/dì.

**Risultati:** losartan 150 mg/die ha ridotto la frequenza di morte e ospedalizzazione per SC a un *follow-up* mediano di 4,7 anni (HR 0,90).

---

### **HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation study)**

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

**Pazienti:** 9.541 ad alto rischio per una tra le seguenti condizioni: pregresso infarto, *angina pectoris*, malattia coronarica multivasale (anche trattata con angioplastica o

rivascularizzazione chirurgica), malattia vascolare periferica o cerebrale, diabete mellito con un altro addizionale fattore di rischio.

**Trattamento:** randomizzato: ramipril verso placebo.

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

#### **HY-C (Hydralazine Captopril study)**

**Pubblicazione:** J Am Coll Cardiol 1992; 19 842-50.

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

**Trattamento:** randomizzato: idralazina verso captopril.

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

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

**Pubblicazione:** Lancet 2000; 356: 366-72.

**Pazienti:** 6.321 ipertesi.

**Trattamento:** randomizzato: nifedipina GITS verso amiloride più idroclorotiazide.

**Risultati:** non differenze significative tra i due trattamenti nell'*end-point* combinato (IM, SC o ictus o morte cardiovascolare) né nella mortalità totale.

#### **I-PRESERVE (Irbesartan in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction)**

**Pubblicazione:** N Engl J Med 2008; 359: 2456-67.

**Pazienti:** 4.128 pazienti, classe NYHA II-IV, FE  $\geq$ 45%.

**Trattamento:** randomizzato: irbesartan 300 mg *vs* placebo.

**Risultati:** l'*end-point* primario composito era costituito da morte per qualsiasi causa e ospedalizzazione per causa cardiovascolare. L'*end-point* secondario includeva morte e ospedalizzazione per SC, mortalità globale o per cause cardiovascolari, qualità della vita. Irbesartan non migliorava l'*outcome* in pazienti con SC a funzione sistolica preservata.

#### **LIDO (Levosimendan Infusion versus Dobutamine)**

**Pubblicazione:** Lancet 2002; 360: 196-202.

**Pazienti:** 203 pazienti con SC grave instabile.

**Trattamento:** randomizzato: levosimendan verso dobutamina.

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

#### **LIFE (Losartan Intervention for end point reduction in Hypertension)**

**Pubblicazione:** Lancet 2002; 359: 995-1003.

**Pazienti:** 9.194 ipertesi con ipertrofia ventricolare sinistra all'ECG.

**Trattamento:** randomizzato: losartan+placebo verso atenololo+placebo con aggiunta di idroclorotiazide.

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

---

#### **MADIT I (The Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial)**

**Pubblicazione:** N Engl J Med 1996; 335: 1933-40.

**Pazienti:** 196 pazienti, pregresso IM, FE  $\leq$ 35%, documentata tachicardia ventricolare non sostenuta, inducibilità di aritmie ventricolari allo studio elettrofisiologico.

**Trattamento:** defibrillatore impiantabile verso trattamento farmacologico.

**Risultati:** riduzione della mortalità nei pazienti con defibrillatore impiantabile.

---

#### **MADIT II (The Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II)**

**Pubblicazione:** N Engl J Med 2002; 346: 877-83.

**Pazienti:** 1.232 pazienti, pregresso IM, FE  $\leq$ 30%.

**Trattamento:** defibrillatore impiantabile verso trattamento farmacologico.

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

---

#### **MADIT-CRT (The Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Cardiac Resynchronization Therapy)**

**Pubblicazione:** N Engl J Med 2009; 361: 1329-38.

**Pazienti:** 1.820 pazienti, cardiomiopatia ischemica o non ischemica; FE  $\leq$ 30%; QRS  $\geq$ 130 msec, NYHA I-II.

**Trattamento:** pazienti randomizzati 3:2 a CRT + ICD (n. 1089) o ICD da solo (n. 731). *Follow-up* medio 2,4 anni.

**Risultati:** l'*end-point* primario (morte per qualsiasi causa o evento non fatale correlate con lo SC) si verificava nel 17,2% dei pazienti del gruppo CRT-ICD e nel 25,3% di quelli del gruppo ICD. (HR gruppo CRT-ICD 0,66; 95% CI, 0,52-0,4; p=0,001), senza differenze fra forme ischemiche e non ischemiche. Il risultato era legato a una riduzione del 41% del rischio di eventi correlati con lo SC, soprattutto nel gruppo con QRS  $\geq$ 150 msec. Nel gruppo CRT-ICD significativa riduzione dei volumi VS e aumento della FE. Non differenze significative di mortalità.

---

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

**Pubblicazione:** Lancet 1999; 353: 2001-7 e JAMA 2000; 283: 1295-302.

**Pazienti:** 3.991 pazienti, FE  $\leq$ 40%, NYHA II-IV.

**Trattamento:** randomizzato: metoprololo verso placebo.

**Risultati:** lo studio è stato chiuso anticipatamente per efficacia del metoprololo nella riduzione della mortalità totale (RR 0,66; CI 0,53-0,81) e cardiovascolare (RR 0,62 CI 0,50-0,78) e improvvisa (RR 0,59; CI 0,45-0,78).

---

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

**Pubblicazione:** Lancet 2000; 355: 253-9.

**Pazienti:** 3.577 diabetici, 1.129 con microalbuminuria.  
**Trattamento:** randomizzato: ramipril verso placebo.  
**Risultati:** il ramipril ha ridotto il rischio di nefropatia, dialisi o terapia laser retinica (*end-point* combinato) del 16% (p=0,036).

---

#### **MIRACLE ICD (Multicenter Insync ICD Randomized Clinical Evaluation)**

**Pubblicazione:** JAMA 2003; 289: 2685-94.  
**Pazienti:** 560 pazienti, NYHA III-IV, FE  $\leq$ 40%, QRS >135 msec.  
**Trattamento:** randomizzato: ICD e resincronizzazione cardiaca attivata verso non attivata.  
**Risultati:** nel gruppo di pazienti in classe NYHA III-IV la resincronizzazione+ICD ha determinato miglioramento della qualità di vita, classe NYHA e della capacità funzionale e capacità di esercizio; non differenze in mortalità e ospedalizzazioni.

---

#### **MIRACLE ICD II (Multicenter Insync ICD Randomized Clinical Evaluation II)**

**Pubblicazione:** Circulation 2004; 110: 2864-8.  
**Pazienti:** 186 pazienti, NYHA II, FE  $\leq$ 35%, QRS  $\geq$ 130 msec.  
**Trattamento:** randomizzazione a ICD on/CRT off verso ICD on/CRT on.  
**Risultati:** in pazienti con SC lieve, QRS largo e indicazione a ICD, la CRT non modificava la capacità di esercizio, ma produceva un significativo miglioramento di volumi del VS, della FE e del quadro clinico a 6 mesi.

---

#### **MUSST (Multicenter unsustained Tachycardia trial Investigation)**

**Pubblicazione:** N Engl J Med 1999; 341: 1882-90.  
**Pazienti:** 704 pazienti, coronaropatia, FE  $\leq$ 40%, tachicardia ventricolare non sostenuta asintomatica e tachicardia ventricolare sostenuta inducibile al test elettrofisiologico.  
**Trattamento:** randomizzato: terapia antiaritmica guidata dal test elettrofisiologico verso non-terapia antiaritmica.  
**Risultati:** la terapia guidata dal test elettrofisiologico, con eventuale impianto di ICD, riduce la mortalità improvvisa o morte aritmica in pazienti ad alto rischio.

---

#### **MUSTIC (Multisite stimulation in Cardiomyopathy)**

**Pubblicazione:** N Engl J Med 2002; 344: 873-80.  
**Pazienti:** 47 pazienti in ritmo sinusale e classe NYHA III e 42 pazienti con bradiaritmia assoluta da FA persistente.  
**Trattamento:** randomizzato *crossover* sulla resincronizzazione biventricolare.  
**Risultati:** la resincronizzazione determina miglioramento della distanza percorsa al test dei 6 minuti, della classe NYHA e qualità di vita; effetto maggiore nei pazienti con fibrillazione atriale.

---

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

**Pubblicazione:** Eur Heart J 1998; 19: 481-9.  
**Pazienti:** 1.532 pazienti, classe NYHA II-IV.

**Trattamento:** randomizzato: enalapril 2,5 mg per 2, verso 5 mg per 2 e verso 10 mg per 2.  
**Risultati:** non differenze tra i diversi dosaggi in mortalità, peggioramento dello SC, ospedalizzazioni e modificazioni della classe funzionale.

---

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

**Pubblicazione:** Lancet 2002; 360: 752-60.

**Pazienti:** 5.477 pazienti, con IMA complicato da scompenso e/o FE <35%.

**Trattamento:** randomizzato: losartan verso captopril.

**Risultati:** non significativa differenza in mortalità fra i due farmaci.

---

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

**Pubblicazione:** J Am Coll Cardiol 2003; 41: 997-1003.

**Pazienti:** 949 pazienti, con instabilizzazione di compenso.

**Trattamento:** randomizzato: milrinone in infusione verso placebo.

**Risultati:** non riduzione della durata della degenza; maggior numero di effetti collaterali nel gruppo trattato.

---

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

**Pubblicazione:** Am J Cardiol 2000; 86: k138-k143 e Eur Heart J 2002; 4: 661-6.

**Pazienti:** 89 pazienti, classe NYHA II-IV, FE <30%, durata del QRS >120 msec, riduzione del VO2 picco.

**Trattamento:** randomizzato: 3 mesi con resincronizzazione attiva e 3 mesi inattiva.

**Risultati:** durante la fase attiva della resincronizzazione, miglioramento della capacità funzionale al test del cammino, del VO2 picco e del VO2 alla soglia anaerobica.

---

#### **PICO (Pimobendan in congestive heart failure)**

**Pubblicazione:** Heart 1996; 76: 223-31.

**Pazienti:** 317 pazienti, NYHA II-III.

**Trattamento:** randomizzato: pimobendan verso placebo.

**Risultati:** il pimobendan aumenta la capacità all'esercizio ma presenta un rischio di 1,8 (0,9-3,5) per aumento della mortalità.

---

#### **PRAISE I (Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation)**

**Pubblicazione:** N Engl J Med 1996; 335: 1107-14.

**Pazienti:** 1.153 pazienti, NYHA III-IV, FE ≤30%.

**Trattamento:** randomizzato: amlodipina verso placebo.

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

---

**PRAISE II (Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation II)**

**Pubblicazione:** non pubblicato.

**Pazienti:** 1.652 pazienti, cardiopatia non ischemica, NYHA III-IV, FE = 0,30%.

**Trattamento:** randomizzato: amlodipina verso placebo.

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

---

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

**Pubblicazione:** Lancet 1997; 349: 971-7.

**Pazienti:** 1.906 pazienti, NYHA III-IV.

**Trattamento:** randomizzato: ibopamina verso placebo.

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

---

**PROFILE (Prospective randomized Flosequinan longevity evaluation trial)**

**Pubblicazione:** Circulation 1993; 88: I-301.

**Pazienti:** pazienti in NYHA III-IV.

**Trattamento:** randomizzato: flosequinan verso placebo.

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

---

**PROMISE (Prospective randomized Milrinone survival evaluation trial)**

**Pubblicazione:** N Engl J Med 1991;325:1468-75.

**Pazienti:** 1.088 pazienti, FE  $\leq$ 35%, NYHA III-IV.

**Trattamento:** randomizzato: milrinone verso placebo.

**Risultati:** il trattamento con milrinone era associato a un aumento del rischio di mortalità totale del 28%.

---

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

**Pubblicazione:** J Am Coll Cardiol 1993; 22: 955-62.

**Pazienti:** 88 pazienti, SC lieve-moderato secondario a disfunzione sistolica, in ritmo sinu-sale, in terapia con digossina.

**Trattamento:** randomizzato: continuare trattamento con digossina verso switch a placebo.

**Risultati:** la sospensione del trattamento con digossina si associava a peggioramento della capacità di esercizio massimale, della risposta alla terapia, a un peggioramento della FE, all'aumento della frequenza cardiaca e del peso corporeo.

---

**RADIANCE (Randomized assessment of Digoxin and inhibitors of Angiotensin-converting enzyme)**

**Pubblicazione:** J Am Coll Cardiol 1998; 32: 686-92 e N Engl J Med 1993; 329: 1-7.

**Pazienti:** 266 pazienti, FE  $\leq$ 35%, NYHA II-III.

**Trattamento:** randomizzato: continuare trattamento con digossina verso *switch* a placebo.

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

### **RAFT (Resynchronization–Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial)**

**Pubblicazione:** N Engl J Med 2010; 363: 2385-95.

**Pazienti:** 1.798 pazienti, FE  $\leq$ 30%, NYHA II-III, QRS  $\geq$ 120 msec, durata del QRS stimolato  $\geq$ 200 msec.

**Trattamento:** randomizzazione a ICD da solo o ICD/CRT (CRT-D).

**Risultati:** l'*end-point* primario (morte per qualsiasi causa o ospedalizzazione per SC si verificava nel 40,3% dei pazienti ICD e nel 33,2%, CRT-D ( $p < 0,001$ ). La sopravvivenza era aumentata del gruppo CRT-D (RRR 25%,  $p = 0,003$ ). Il numero di pazienti ospedalizzati per SC era minore nel gruppo CRT-D (19,5% verso 26,1%,  $p < 0,001$ ) anche se il numero di ospedalizzazioni correlate al *device* era maggiore in questo gruppo (20% verso 12,2%,  $p < 0,001$ ).

---

### **RALES (Randomized Aldactone evaluation study)**

**Pubblicazione:** N Engl J Med 1999; 341: 709-17.

**Pazienti:** 1.663 pazienti NYHA III-IV.

**Trattamento:** randomizzato: spironolattone verso placebo.

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

---

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

**Pubblicazione:** N Engl J Med 2001; 345: 1435-43.

**Pazienti:** 129 pazienti con SC terminale valutati per trapianto cardiaco.

**Trattamento:** randomizzato: assistenza ventricolare verso terapia ottimizzata.

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

---

### **RENAAL (Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan)**

**Pubblicazione:** N Engl J Med 2001; 345: 861-9.

**Pazienti:** 1.513 diabetici e nefropatici.

**Trattamento:** randomizzato: losartan verso placebo (oltre alla terapia ipotensiva).

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

---

### **RENAISSANCE (Randomized Etanercept North American Strategy study on Antagonism of Cytokines)**

**Pubblicazione:** Eur J Heart Fail 2001; 3: 381-7.

**Pazienti:** 1.500 pazienti, classe NYHA II-IV, FE  $<$ 30%.

**Trattamento:** randomizzato: etanercept (analogo del recettore del TNF) verso placebo.

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

**RESOLVD (Randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction pilot trial)**

**Pubblicazione:** Circulation 2000; 101: 378-84.

**Pazienti:** 768 pazienti, classe NYHA II-IV.

**Trattamento:** randomizzato: candesartan verso candesartan + enalapril verso enalapril.

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

**RESOLVD (Randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction pilot trial)**

**Pubblicazione:** Circulation 2000; 101: 378-84.

**Pazienti:** 426 pazienti, classe NYHA II-IV.

**Trattamento:** randomizzato: metoprololo verso placebo.

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

**REVERSE study (REsynchronization reVERses Remodeling in Systolic Left vEntricular Dysfunction)**

**Pubblicazione:** J Am Coll Cardiol 2008; 52: 1834-43.

**Pazienti:** 610 pazienti (227 con cardiomiopatia non ischemica, 333 con cardiopatia ischemica), classe NYHA I-II, FE  $\leq$ 40%, QRS  $\geq$ 120 msec, sottoposti a impianto di CRT $\pm$ ICD.

**Trattamento:** randomizzazione a CRT-ON verso CRT-OFF per 12 mesi.

**Risultati:** la CRT, in combinazione con la terapia medica ottimale, ha determinato un miglior andamento dell'*end-point* clinico composito, classificato come "peggiorato" (morte, ospedalizzazione per SC, *crossover* per peggioramento dello SC, peggioramento della classe NYHA) "migliorato" o "invariato". Ha ridotto il rischio di ospedalizzazioni, il volume indicizzato del ventricolo sinistro e migliorato altre misure di struttura e funzione del ventricolo sinistro.

**RITZ (Randomized intravenous Tezosentan study)**

**Pubblicazione:** J Am Coll Cardiol 2003; 41: 1452-57.

**Pazienti:** 193 pazienti, con SC acuto associato a sindrome coronarica acuta.

**Trattamento:** randomizzato: tezosentan verso placebo.

**Risultati:** non differenze nell'*end-point* combinato: morte, peggioramento dello SC, ischemia ricorrente e recidiva infartuale.

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

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

**Pazienti:** 504 pazienti con IM acuto complicato da insufficienza ventricolare.

**Trattamento:** randomizzato: levosimendan verso placebo.

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

### **SAVE (Survival and ventricular enlargement)**

**Pubblicazione:** Am J Cardiol 1991; 68: 70D-79D, N Engl J Med 1992; 327: 669-77 e Circulation 1997; 96: 3294-9.

**Pazienti:** 2.231 pazienti, 3-16 giorni dopo IM, FE  $\leq$ 40%, senza segni di SC né angina.

**Trattamento:** captopril verso placebo.

**Risultati:** nel gruppo trattato riduzione della mortalità totale del 19%, della mortalità cardiovascolare del 20% e della mortalità per SC del 36%; riduzione della insorgenza di SC del 37%.

---

### **SCD-HeFT (Amiodarone or an Implantable Cardioverter-Defibrillator for Congestive Heart Failure)**

**Pubblicazione:** N Engl J Med 2005; 352: 225-37.

**Pazienti:** 2.521 pazienti con SC (52% ischemici, 48% non ischemici), NYHA II-III, FE  $\leq$ 35%, *follow-up* medio 45,5 mesi.

**Trattamento:** 3 gruppi randomizzati a: 1) terapia farmacologica standard + placebo; 2) terapia farmacologica standard + amiodarone; 3) terapia farmacologica standard+ ICD monocamerale.

**Risultati:** il trattamento con amiodarone era associato a un rischio di morte simile al placebo (HR 1,06, CI 97,5% 0,86-1,30;  $p=0,53$ ); l'impianto di ICD era associato ad una riduzione del rischio di morte del 23% (HR 0,77; CI 95% 0,62-0,96;  $p=0,007$ ). Il risultato non variava in base all'eziologia ischemica o non, mentre variava in accordo alla classe NYHA, poiché i pazienti in classe III apparentemente non traevano beneficio dall'ICD.

---

### **SENIORS (Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure)**

**Pubblicazione:** Eur Heart J 2005; 26: 215-25.

**Pazienti:** 2.128 pazienti con SC di età  $\geq$ 70 anni (media 76.0) con storia di SC (ospedalizzazione per SC nei precedenti 12 mesi o FE  $\leq$ 35%), eziologia ischemica 68%, *follow-up* medio 21 mesi.

**Trattamento:** terapia farmacologica standard + placebo verso terapia farmacologica standard + nebivololo.

**Risultati:** il trattamento con nebivololo era associato a una riduzione dell'*outcome* primario (mortalità globale + ospedalizzazione) (HR 0,86; CI 95% 0,74-0,99;  $p=0,039$ ); il risultato non era influenzato da età, sesso o FE. La riduzione della mortalità globale non era significativa (HR 0,88; CI 95% 0,71-1,08;  $p=0,21$ ).

---

### **SHIFT (Ivabradine and outcomes in chronic heart failure)**

**Pubblicazione:** Lancet 2010; 376: 875-85.

**Pazienti:** 6.558 pazienti, SC sintomatico, FE  $\leq$ 35%, ritmo sinusale con frequenza cardiaca  $\geq$ 70/min, con ospedalizzazione per SC nell'ultimo anno, in trattamento farmacologico stabile (incluso beta-bloccante).

**Trattamento:** randomizzato: ivabradina verso placebo.

**Risultati:** a un *follow-up* medio di 22,9 mesi, 24% dei pazienti nel gruppo ivabradina e 29% del gruppo placebo raggiungevano l'*end-point* primario (morte cardiovascolare o ospedalizzazione per SC) (HR 0,82; 95% CI 0,75-0,90,  $p < 0,0001$ ). L'effetto era legato principalmente alle ospedalizzazioni 16% vs 21% e alle morti per SC 3% vs 5% (HR 0,74). La riduzione dell'*end-point* primario è stata osservata in modo costante indipendentemente da sesso, NYHA, eziologia dello SC. Nel sottogruppo di pazienti con FC  $\geq 75$  bpm è stata osservata una riduzione nell'*end-point* composito primario del 24%, con riduzione della mortalità cardiovascolare del 17% ( $p=0,0166$ ) e di quella globale del 17% ( $p=0,0109$ ).

---

#### **SOLVD-Prevention (Studies of left ventricular dysfunction)**

**Pubblicazione:** Am J Cardiol 1990; 66: 315-22 e N Engl J Med 1992; 327: 685-91.

**Pazienti:** 4.228 pazienti asintomatici per SC, FE  $\leq 35\%$ .

**Trattamento:** randomizzato: enalapril verso placebo.

**Risultati:** riduzione dello sviluppo di SC del 37%; riduzione delle ospedalizzazioni per SC.

---

#### **SOLVD-Treatment (Studies of left ventricular dysfunction)**

**Pubblicazione:** Am J Cardiol 1990; 66: 315-22 e N Engl J Med 1991; 325: 293-302.

**Pazienti:** 2.569 pazienti, FE  $\leq 35\%$ .

**Trattamento:** randomizzato: enalapril verso placebo.

**Risultati:** riduzione della mortalità cardiovascolare del 18% (e della mortalità per SC del 22%); riduzione delle ospedalizzazioni per SC. Riduzione combinata del 26%.

---

#### **STAMINA-HeF (Study of Anemia in Heart Failure Trial)**

**Pubblicazione:** Circulation 2008; 117: 526-35.

**Pazienti:** 319 pazienti, età media 69 anni, SC sintomatico  $\geq 3$  mesi, FE  $\leq 40\%$ , Hb 9-12,5 mg/dL, saturazione transferrina  $\geq 15\%$ .

**Trattamento:** randomizzato: darbopoetina verso placebo.

**Risultati:** il trattamento con darbopoetina  $\alpha$  non migliorava significativamente la durata di esercizio, la classe NYHA né la qualità della vita.

---

#### **STICH (Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure)**

**Pubblicazione:** N Engl J Med 2011; 364: 1607-16.

**Pazienti:** 1.212 pazienti, FE  $\leq 35\%$ , con indicazione a *by-pass* aortocoronarico.

**Trattamento:** randomizzato: trattamento chirurgico verso sola terapia medica.

**Risultati:** non sono state dimostrate differenze significative nell'*end-point* primario mortalità per tutte le cause. L'*end-point* secondario mortalità per tutte le cause e ospedalizzazione per cause cardiovascolari era ridotto nel gruppo chirurgico, ma dall'analisi veniva escluso il ricovero per l'intervento.

---

#### **SWORD (Survival with oral D-Sotalol)**

**Pubblicazione:** Am J Cardiol 1995; 75: 1023-7 e Lancet 1996; 348: 7-12.

**Pazienti:** 3.121 pazienti, recente IM, FE  $\leq$ 40%.  
**Trattamento:** randomizzato: d-sotalolo verso placebo.  
**Risultati:** lo studio è stato terminato in anticipo per eccesso di mortalità nel gruppo trattato con d-sotalolo, soprattutto per un aumento degli eventi aritmici.

---

#### **SYST-EUR (Systolic hypertension - Europe)**

**Pubblicazione:** Lancet 1997; 350: 757-64.  
**Pazienti:** 4.695 ipertesi, >60 anni.  
**Trattamento:** randomizzato: nitrendipina con possibile aggiunta di enalapril, idroclorotiazide o entrambi verso placebo.  
**Risultati:** il trattamento ha ridotto l'incidenza di ictus del 42% (p=0,003) e di tutti gli altri *end-point* cardiaci fatali e non (inclusa la morte improvvisa) del 26% (p=0,03). Il *trial* è stato prematuramente interrotto per il significativo beneficio del trattamento sull'incidenza di ictus.

---

#### **TRACE (Trandolapril cardiac elevation)**

**Pubblicazione:** N Engl J Med 1995; 333: 1670-6.  
**Pazienti:** 1.749 pazienti, recente IM, FE  $\leq$ 35%.  
**Trattamento:** randomizzato: trandolapril verso placebo.  
**Risultati:** riduzione della mortalità totale, della mortalità per causa cardiovascolare e della morte improvvisa. Riduzione della progressione dello SC. Non differenze nell'incidenza di IM.

---

#### **US Carvedilol Trial**

**Pubblicazione:** N Engl J Med 1996; 334: 1349-55.  
**Pazienti:** 1.197 pazienti NYHA II-IV, FE  $\leq$ 35%.  
**Trattamento:** randomizzato: carvedilolo verso placebo  
**Risultati:** riduzione del 48% della progressione dello SC (RR 0,52; CI 0,32-0,85, p=0,008). Riduzione delle ospedalizzazioni totali del 29%, cardiovascolari del 28% e per SC del 38%. Riduzione della mortalità totale. Non differenze in Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire, in capacità funzionale al test del cammino dei sei minuti o al test ergometrico.

---

#### **VAL-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial)**

**Pubblicazione:** N Engl J Med 1995; 333: 1670-6.  
**Pazienti:** 5.010 pazienti, classe NYHA II-IV, FE <40%.  
**Trattamento:** randomizzato: valsartan aggiunto alla terapia standard verso placebo.  
**Risultati:** non benefici in termini di mortalità dall'associazione tra sartano e ACE-inibitore, dubbio beneficio in morbilità. Possibile interazione negativa tra sartani e beta-bloccanti.

---

**VALIANT (Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial)**

**Pubblicazione:** N Engl J Med 2003; 349: 1893-906.

**Pazienti:** 14.808 pazienti, dopo 5-10 gg da IMA complicato da SC e/o FE <35%.

**Trattamento:** randomizzato: valsartan verso captopril verso valsartan+captopril.

**Risultati:** valsartan e captopril sono parimenti efficaci; la loro associazione non migliora la prognosi.

---

**VEST (VESnarinone Trial)**

**Pubblicazione:** N Engl J Med 1998; 339: 1810-6.

**Pazienti:** 3.833 pazienti, classe NYHA III-IV, FE <30%.

**Trattamento:** randomizzato: vesnarinone verso placebo.

**Risultati:** aumento di mortalità dell'11% con il vesnarinone (specie improvvisa).

---

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

**Pubblicazione:** N Engl J Med 1986; 314: 1547-52.

**Pazienti:** 642 uomini con SC, FE <45%.

**Trattamento:** randomizzato: prazosin verso idralazina e isosorbide dinitrato verso placebo.

**Risultati:** riduzione della mortalità cardiovascolare nel gruppo trattato con idralazina e nitrato (38% a 1 anno); miglioramento della FE ventricolare sinistra nel gruppo trattato con idralazina e isosorbide dinitrato.

---

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

**Pubblicazione:** N Engl J Med 1991; 325: 303-10.

**Pazienti:** 804 uomini con SC, FE <45%.

**Trattamento:** randomizzato: enalapril verso idralazina e isosorbide dinitrato.

**Risultati:** riduzione della mortalità cardiovascolare nel gruppo trattato con enalapril; miglioramento della capacità funzionale e della FE ventricolare sinistra nel gruppo trattato con idralazina e isosorbide dinitrato.

---

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

**Pubblicazione:** Am J Cardiol 1996; 77: 1078-82 e Circulation 1997; 96: 856-63.

**Pazienti:** 450 pazienti, classe NYHA II-III.

**Trattamento:** randomizzato: felodipina verso placebo; digossina verso placebo.

**Risultati:** non riduzione della mortalità; la felodipina sembra essere ben tollerata. La parte con digossina è stata chiusa in anticipo per i risultati degli studi RADIANCE e PROVED.

---

**VMAC (Vasodilation in the management of acute CHF)**

**Pubblicazione:** JAMA 2002; 287: 1531-40.

**Pazienti:** 489 pazienti, classe NYHA III-IV ospedalizzati.

**Trattamento:** randomizzato: nesiritide verso placebo verso nitroglicerina ev.

**Risultati:** migliore effetto emodinamico sulle pressioni polmonari e di incuneamento. Non differenze sui sintomi (a parte meno cefalea con nesiritide).

**Xamoterol in Severe Heart Failure Study**

**Pubblicazione:** Lancet 1990; 336: 1-6.

**Pazienti:** 516 pazienti, classe NYHA III-IV.

**Trattamento:** randomizzato: xamoterolo verso placebo.

**Risultati:** rischio di morte aumentato di 2,5 volte (1,04-6,18) con lo xamoterolo.

---

## Appendice 2

### Farmaci antitumorali in grado di determinare insufficienza cardiaca

classe	molecola	meccanismo di cardiotoxicità
Antibiotici Antitumorali Antracicline	Doxorubicina Epirubicina Idarubicina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Produzione di radicali liberi dell'ossigeno come conseguenza della riduzione enzimatica o della formazione di complessi con il ferro.</li> <li>• Accumulo intracellulare di calcio, alterazioni mitocondriali, produzione di prostaglandine e d'istamina, danno diretto delle miofibrille actomiosiniche.</li> </ul>
Agenti alchilanti	Ciclofosfamide Ifosfamide Cisplatino	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Danno endoteliale. Formazione di radicali liberi mediati da elevati livelli di metaboliti intermedi.</li> <li>• Per il cisplatino ipomagnesemia secondaria a danno tubulare renale e vasospasmo coronarico.</li> </ul>
Alcaloidi di origine vegetale	Vincristina Vinblastina Vinorelbina Fludarabina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ischemia miocardica per vasospasmo coronarico.</li> </ul>
Anticorpi monoclonali <i>N.B. Alcuni studi hanno concluso che il danno miocardico da trastuzumab è esclusivamente funzionale e reversibile, consentendo in alcuni casi la ripresa del trattamento</i>	Bevacizumab Gemtuzumab Rituximab Trastuzumab	<ul style="list-style-type: none"> <li>• L'inattivazione dei recettori HER2 e HER3 favorisce i processi apoptotici indotti da antracicline o da altri fattori lesivi. Sia i recettori HER2 e HER3 che i loro ligandi espressi nel miocardio, sarebbero implicati nei meccanismi di sopravvivenza cellulare in risposta a vari tipi di insulti.</li> </ul>
Antimetaboliti	Fluorouracile Capecitabina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ischemia miocardica (spasmo coronarico o danno endoteliale?).</li> </ul>
Inibitori del proteosoma	Bortezomib	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Azione citotossica (inibizione del proteosoma) e compromissione dei meccanismi di adattamento emodinamico.</li> </ul>
Inibitori intracellulari della proteintirosinchinasi	Desatinib Imatinib Lanatinib Sunitinib	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Azione citotossica (inibizione delle tirosin-chinasi) e compromissione dei meccanismi di sopravvivenza cellulare in risposta a vari tipi di insulti.</li> </ul>
Modificatori della risposta biologica	Interferoni Interleuchina 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Per la interleuchina 2 si ipotizza un possibile meccanismo di tipo vasospastico.</li> </ul>
Taxani	Docetaxel Paclitaxel	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Provocano una significativa riduzione della clearance della doxorubicina.</li> <li>• Il paclitaxel sembra in grado di aumentare la produzione del metabolita cardiottossico doxorubicinolo.</li> </ul>

## Appendice 3

### L'ambulatorio orientato allo scompenso cardiaco nell'ambito del Chronic Care Model

#### Premessa

Il medico di medicina generale (MMG) ha un ruolo essenziale nella gestione dello SC, mediante l'integrazione multidisciplinare di diverse competenze, a seconda della fase della malattia e dei bisogni specifici del paziente. Lo SC richiede, oltre alla gestione delle fasi di instabilità, un approccio assistenziale programmato, secondo una logica prevalentemente prognostica e preventiva. E' la medicina di iniziativa, prevista dal Chronic Care Model (vedi PSR 2008-2010) che, con Ambulatori Orientati, offre interventi predefiniti ad assistiti aggregati in modo omogeneo per patologia/rischio/problema. La programmabilità dell'assistenza consente ai MMG di organizzare il proprio lavoro tenendo conto non solo dei bisogni clinici dei pazienti, ma anche di quelli socio-assistenziali.

#### Destinatari e obiettivi dell'assistenza

Il programma si differenzia a seconda della tipologia dei pazienti (vedi la tabella 1 a pagina 95), distinguendo soggetti ad alto rischio di SC e soggetti già scompensati, pazienti asintomatici e pazienti sintomatici, pazienti stabili (I-II classe NYHA) e pazienti instabili (prevalentemente III-IV classe NYHA), con l'obiettivo di ritardare la comparsa o la progressione della disfunzione ventricolare sinistra (DVS), migliorare la qualità di vita, promuovere l'autonomia decisionale e l'autocura, ridurre il numero dei ricoveri, migliorare la *compliance* ai farmaci e lo stile di vita. Nella fase iniziale i pazienti da includere sono solo quelli con diagnosi accertata, appartenenti allo stadio C della classificazione ACC-AHA.

#### Attori del progetto

- medici di medicina generale
- infermieri
- specialisti ospedalieri di riferimento
- medici di comunità
- assistenti sociali
- dietisti
- fisioterapisti

#### Strumenti essenziali (alcuni implementabili in relazione alle risorse disponibili)

- consenso del paziente
- registro dei pazienti
- protocollo di gestione dei percorsi diagnostico-terapeutici, con definizione dei compiti dell'infermiere, dei medici e delle altre figure assistenziali coinvolte
- scheda di *follow-up* (vedi la tabella 2 a pagina 96) con i controlli eseguiti dai diversi operatori
- scheda di valutazione dei processi assistenziali, con indicatori e relativi standard (vedi la tabella 3 a pagina 96)

- scheda valutazione nutrizionale
- scheda valutazione motoria

Tipologia pazienti	Azioni	Attori	Note
<b>Asintomatico ad alto rischio di SC (stadio A e B)</b>	Identificazione soggetti esposti <sup>^^</sup>	MMG  I	<p>Criteri accesso (stadio A):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• fattori di rischio (ipertensione arteriosa e/o diabete mellito, obesità)</li> <li>• situazioni cliniche (insufficienza renale cronica, aterosclerosi polidistrettuale, assunzione prolungata di farmaci cardiotossici o radioterapia; familiarità per cardiomiopatia)</li> </ul> <p>Criteri di accesso (stadio B):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ipertensione arteriosa con danno d'organo</li> <li>• diabete mellito complicato</li> <li>• insufficienza renale cronica severa</li> <li>• pregresso infarto miocardio</li> <li>• malattia valvolare emodinamicamente rilevante</li> </ul> <p>Effettua lo screening nutrizionale per identificare il rischio nutrizionale (metodo MUST = Malnutrition Universal Screening Tool)</p>
	Screening ecocardiografico	C	<p>Stadio B</p> <p>Conferma strumentale della disfunzione ventricolare sinistra asintomatica, eventuale ricerca eziologica</p>
	Prevenzione primaria e controllo fattori di rischio	MMG - I	Consulenza specialistica nei pazienti con problematiche rilevanti e complesse, non adeguatamente controllati dagli interventi di primo livello
<b>Oligo-asintomatico*</b> (stadio C, classe NYHA I-II stabile)	Pianificazione terapia ** e <i>follow-up</i> ***	MMG - I	Controlli secondo piano assistenziale programmato (vedi scheda <i>follow-up</i> )
		C	Esegue gli esami strumentali Interviene in caso di peggioramento clinico
		D	Il MMG richiede la consulenza del dietista per rinforzare l'aderenza alle modificazioni dello stile di vita e prevenire/trattare l'eventuale stato di malnutrizione per difetto o per eccesso
<b>Sintomatico*</b> (stadio C, classe III, stabile)	Pianificazione terapia ** e <i>follow-up</i> ***	MMG-I	Vedi sopra
		C	Particolare importanza della prevenzione e riconoscimento delle cause di instabilizzazione**
		D	Vedi sopra
<b>Instabile</b> (classe III-IV)***	Valutazione grado autosufficienza (UVM)	MMG-I C-F MC-AS	Nei casi in cui non possa accedere all'ambulatorio o in presenza di problematiche socio-assistenziali il paziente viene seguito in regime di ADP o ADI con supporto infermieristico, specialistico e, nei casi indicati, sociale
		Pianificazione terapia ** e <i>follow-up</i> ***	D

\* Per la definizione di SC si rimanda alle LG ESC 2008; \*\* LG regionali; \*\*\* vedi paragrafo *follow-up*; ^^ Nei soggetti ad alto rischio di SC può essere utile il dosaggio del pro-BNP per selezionare quelli da sottoporre ad ecocardiografia; MMG = Medico di Medicina Generale; I = Infermiere; C = Cardiologo; F = Fisioterapista; MC = Medico di Comunità; AS = Assistente Sociale; D = Dietista

**Tabella 1. Gestione programmata pazienti scompensati mediante ambulatorio orientato**

**Follow-up****Classe NYHA I e II:**

- a) controlli clinici ogni 6 mesi da parte del MMG: presa visione parametri clinici e di laboratorio (secondo PDT concordati) + ECG acquisiti dall'infermiere + valutazione compliance + educazione terapeutica + somministrazione questionario QdV e soddisfazione una volta all'anno da parte dell'infermiere
- b) ogni 2 anni ecocardiogramma effettuato dal cardiologo

**Classe NYHA III:**

- a) come sopra ma ogni 3 mesi
- b) ogni anno ecocardiogramma effettuato dal cardiologo

**Classe NYHA IV:**

gestione ospedaliera

Paziente fragile (classe NYHA avanzata, polipatologia, scarsa capacità funzionale, impossibilità a deambulare, deterioramento cognitivo e problemi socio ambientali): viene assistito in regime di ADP (assistenza domiciliare programmata) o ADI (assistenza domiciliare integrata) con il supporto al MMG del monitoraggio infermieristico. E' prevista la possibilità di terapia infusiva di diuretici per via endovenosa attuata dall'infermiere e di intervento nutrizionale adeguato per prevenire e gestire la cachessia cardiaca.

**Tabella 2. Follow-up secondo classe di SC**

struttura	processo	esito
<ul style="list-style-type: none"> <li>• medicina di associazione collegata in rete</li> <li>• presenza di infermieri specializzati</li> <li>• partecipazione dei professionisti a corsi di formazione specifica</li> <li>• disponibilità di PDT condivisi aggiornati</li> <li>• disponibilità strumenti di valutazione</li> <li>• disponibilità materiale educativo/informativo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• elenco pazienti a rischio e pazienti scompensati</li> <li>• calcolo della percentuale di:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- pazienti in terapia con ACE-inibitori/sartani (obiettivo &gt;85%) e con BB (obiettivo &gt;50%)</li> <li>- pazienti sottoposti almeno una volta a ecocardiografia (obiettivo &gt;75%)</li> <li>- pazienti in TAO se FA (obiettivo &gt;85%)</li> <li>- pazienti per i quali è documentata la consegna di istruzioni scritte o materiale educativo (obiettivo &gt;90%)</li> <li>- pazienti in trattamento con diuretici che hanno effettuato almeno una misurazione di sodio e potassio</li> <li>- pazienti che hanno effettuato almeno una misurazione di azotemie e creatinina</li> <li>- pazienti che hanno effettuato almeno una volta lo screening nutrizionale</li> <li>- pazienti per i quali è documentata la messa in atto di tutte le componenti consigliate</li> <li>- pazienti aderenti al percorso</li> </ul> </li> <li>• compilazione cartella personale del paziente</li> <li>• calcolo del numero di contatti tra:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- MMG e specialista di riferimento</li> <li>- MMG e infermiere</li> <li>- MMG e dietista</li> </ul> </li> <li>• stabilità alla dimissione (BNP o altro criterio)</li> <li>• presenza nella lettera di dimissione di prosecuzione o inizio del percorso domiciliare</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• riduzione ricoveri per SC e altre cause rispetto all'anno precedente*</li> <li>• riduzione accessi in PS/DEA rispetto all'anno precedente*</li> <li>• riduzione necessità di visita domiciliare del MMG o del 118 rispetto all'anno precedente*</li> <li>• miglioramento qualità di vita e soddisfazione del malato rispetto al punto 0</li> <li>• miglioramento malnutrizione per eccesso: riduzione dei punti di BMI (&gt;27 di partenza come da consulenza dietistica)</li> <li>• miglioramento malnutrizione per difetto: passaggio a livelli di rischio di entità minore</li> </ul> <p>* in caso di estensione del modello a un congruo numero di ambulatori di medicina generale</p>

**Tabella 3. Indicatori dell'assistenza**