

SERIE EDITORIALE

Disease Management

SOCIETÀ ITALIANA DI MEDICINA GENERALE E DELLE CURE PRIMARIE

Scompenso Cardiaco

Gestione in Medicina Generale
dalla diagnosi al follow-up



SIMG
SOCIETÀ ITALIANA DI
MEDICINA GENERALE
E DELLE CURE PRIMARIE

PACINI
EDITORE
MEDICINA

SERIE EDITORIALE

Disease Management

SOCIETÀ ITALIANA DI MEDICINA GENERALE E DELLE CURE PRIMARIE

Scompenso cardiaco

Gestione in Medicina Generale
dalla diagnosi al follow-up



SIMG
SOCIETÀ ITALIANA DI
MEDICINA GENERALE
E DELLE CURE PRIMARIE

PACINI
EDITORE
MEDICINA

Autori

Doriano Battigelli

Collaboratore Area Cardiovascolare SIMG

Gaetano D'Ambrosio

Collaboratore Area Cardiovascolare SIMG

Andrea Di Lenarda

Direttore Centro Cardiovascolare, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Trieste

Renata Di Maria

*Istituto Fisiologia Clinica CNR, Dipartimento Cardio-toraco-vascolare,
ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano*

Bruno Guillaro

Collaboratore Area Cardiovascolare SIMG

Damiano Parretti

Responsabile Nazionale Area Cardiovascolare SIMG

Editor in Chief

Andrea Di Lenarda e Damiano Parretti

© Copyright 2016 by Pacini Editore Srl – Pisa

Realizzazione editoriale e progetto grafico

Pacini Editore, Via A. Gherardesca 1, 56121 Pisa

www.pacini medicina.it – info@pacini editore.it

Stampa

Industrie Grafiche Pacini – Pisa

Edizione digitale Novembre 2016

L'editore resta a disposizione degli aventi diritto con i quali non è stato possibile comunicare e per le eventuali omissioni.

Le fotocopie per uso personale del lettore possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun volume/fascicolo di periodico dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall'art. 68, commi 4 e 5, della legge 22 aprile 1941 n. 633. Le riproduzioni effettuate per finalità di carattere professionale, economico o commerciale o comunque per uso diverso da quello personale possono essere effettuate a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da AIDRO, Corso di Porta Romana n. 108, Milano 20122, e-mail segreteria@aidro.org e sito web www.aidro.org



Indice

Capitolo 1	
La gestione dello scompenso cardiaco in Medicina Generale.....	4
Capitolo 2	
L'identificazione dei pazienti a rischio di scompenso cardiaco.....	7
Capitolo 3	
Dal sospetto alla conferma diagnostica.....	11
Capitolo 4	
Il ruolo del medico di medicina generale nel follow-up dello scompenso cardiaco.....	14
Capitolo 5	
La gestione dello scompenso cardiaco in presenza di altre frequenti patologie croniche (diabete mellito, insufficienza renale cronica, BPCO)	16
Capitolo 6	
La transizione tra ospedale e territorio e le modalità di gestione condivisa territoriale tra medico di medicina generale, specialisti e infermieri.....	20
Capitolo 7	
Approfondimenti. Quale utilizzo dei peptidi natriuretici in Medicina Generale	22
Capitolo 8	
Quali informazioni ricavare dall'ecocardiografia nello scompenso cardiaco?.....	23
Capitolo 9	
Approfondimenti. La resincronizzazione cardiaca: cosa è e quando effettuarla?.....	27
Capitolo 10	
Impostare e gestire la terapia del paziente con scompenso cardiaco. Recenti acquisizioni fisiopatologiche, implicazioni terapeutiche e i nuovi farmaci	29

1. La gestione dello scompenso cardiaco in Medicina Generale

Introduzione

Lo scompenso cardiaco (SC) rappresenta uno dei principali problemi di salute pubblica nel nostro Paese, per la grave disabilità che genera con serie ripercussioni sulla qualità di vita dei pazienti affetti, per l'elevata mortalità legata a questa condizione, soprattutto nelle classi funzionali più avanzate, per i costi rilevanti a carico del Sistema Sanitario Nazionale, imputabili soprattutto alle frequenti ospedalizzazioni. In effetti l'insufficienza cardiaca rappresenta la prima causa di ospedalizzazione nel nostro Paese ¹. La disabilità dei soggetti portatori di SC determina inoltre pesanti conseguenze a carico delle famiglie e dei *care-givers*, per cui questa condizione determina anche un problema di vaste dimensioni sociali.

Le dimensioni del problema

Lo SC, generalmente punto di arrivo di molte patologie cardiache prevalentemente ischemiche o ipertensive, registra un aumento crescente di prevalenza, anche a causa dell'aumento progressivo della vita media della popolazione, determina elevati costi assistenziali ed è responsabile di alta mortalità: 250.000 decessi all'anno negli USA e 300.000 in Europa ^{2,3}. La prevalenza globale viene stimata intorno al 1-3% della popolazione, e aumenta con l'età: nei soggetti ultrasessantenni risulta essere di circa il 7,5%, e negli ultraottantenni arriva al 10% ⁴.

La prevalenza in crescita, con il progredire dell'età, è ben evidenziata nella Figura 1, che riporta i dati tratti dall'VIII rapporto Health Search. A fron-

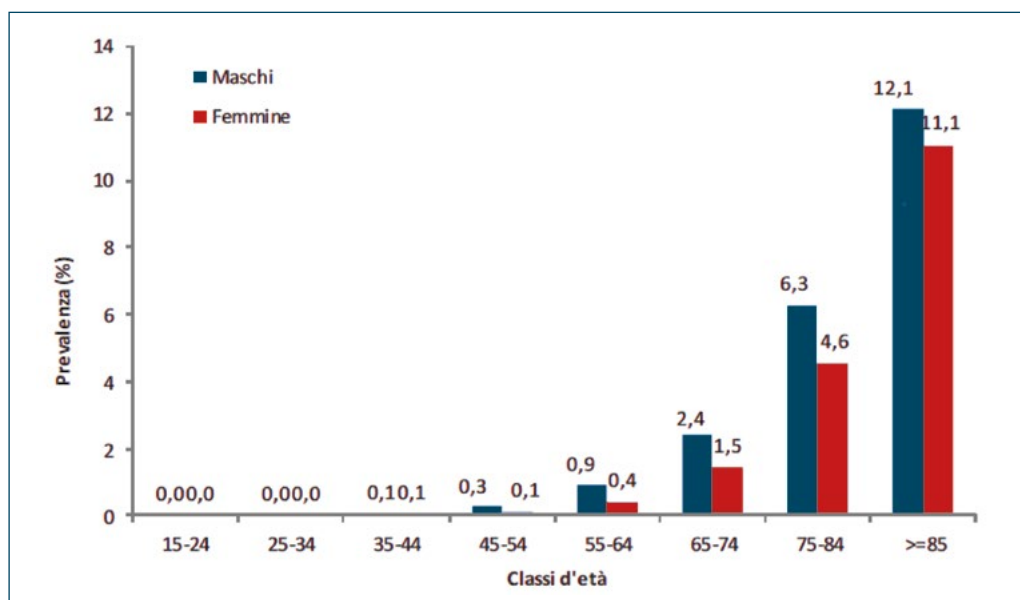


FIGURA 1.

Prevalenza (%) lifetime di SC: analisi per sesso e fasce d'età (anno 2013).

te di questa notevole diffusione nella popolazione, si determinano notevoli costi assistenziali.

Quali necessità e quali prospettive per un miglioramento di efficienza ed efficacia delle cure territoriali?

Lo SC è una patologia la cui gestione può essere ottimizzata solo con una reale e condivisa integrazione territorio-ospedale: i pazienti affetti molto spesso virano da una condizione di stabilità verso l'instabilità clinica e questo conduce inevitabilmente a numerosi accessi all'assistenza di secondo livello e alle frequenti ospedalizzazioni. L'impegno comune di tutti i professionisti coinvolti nella gestione di questa patologia [medici di medicina generale (MMG), medici cardiologi, internisti, geriatri, oltretutto infermieri] dovrebbe mirare a rendere più solide le condizioni di stabilità clinica, con riduzione conseguenti di accessi specialistici e di ricoveri, e quindi con riduzione dei costi. Questo presuppone che si realizzino due aspetti: un'adeguata formazione del MMG, e la costruzione di un'assistenza territoriale (cure primarie) realmente efficace e funzionale alle richieste di salute. Del primo aspetto, quello della formazione dei medici, devono farsene carico le società scientifiche, ma anche le aziende sanitarie, che dovrebbero curare e promuovere la formazione continua dei propri professionisti. Il secondo aspetto è quello di un'organizzazione delle cure primarie più funzionale e consona al contesto sociale, sanitario, scientifico ed economico in cui viviamo. Il riordino delle cure primarie, d'altra parte, è stato già definito dalla legge 502, dal decreto Balduzzi, dal patto per la salute: queste disposizioni normative hanno indicato la necessità di costituzione delle Associazioni Funzionali Territoriali (AFT) e delle Unità Complesse di Cure Primarie (UCCP), sollecitando le Regioni a trasformare le indicazioni generali in realizzazioni di strutture efficienti ed efficaci nel dare una risposta positiva in termini di prevenzione, di risultati in salute, di risparmio di eventi, di costi. A oggi, purtroppo, questa riorganizzazione sta avvenendo con forti difformità tra le varie regioni, aggravando una evidente criticità gestionale.

Pertinenza della gestione dello SC in Medicina Generale

Al di là di queste considerazioni generali, emerge tuttavia che il MMG ha un ruolo centrale nella

gestione del paziente con SC. Nella Consensus Conference ⁵ intersocietaria pubblicata nel 2006 si afferma che "l'impostazione diagnostica nel sospetto clinico di scompenso cardiaco è compito del MMG, che è il primo consulente e referente del paziente in caso di comparsa di sintomi, a meno di situazioni di instabilità clinica che richiedano interventi in tempi brevi".

I compiti del MMG nella gestione del paziente con SC

Il MMG ha il compito di identificare i sintomi e i segni di SC e di raccogliere un'anamnesi mirata a identificare eventuali patologie cardiache o non cardiache che possono essere causa di scompenso. Visto che il quadro clinico dominante può essere rappresentato alcune volte da fenomeni congestizi, altre volte da fenomeni legati alla bassa portata, riportiamo in modo riassuntivo (Figg. 2, 3) i sintomi e i segni delle due distinte manifestazioni cliniche. La diagnosi clinica ottenuta con criteri basati sui segni e sui sintomi è abbastanza specifica, ma decisamente poco sensibile ⁶ e inadeguata a identificare molti pazienti, che potrebbero giovare di una terapia mirata. I sintomi e i segni sono importanti per suggerire la possibile esistenza di SC, ma il sospetto clinico deve essere suffragato da dati più obiettivi.

In effetti, una delle maggiori criticità gestionali è rappresentata dagli errori nell'impostazione diagnostica legati al mancato riconoscimento



FIGURA 2.
Sintomi e segni di congestione.



FIGURA 3.

Sintomi e segni di bassa portata.

dello scompenso o alla diagnosi di scompenso in soggetti non affetti da questa condizione. La mancata diagnosi in soggetti sintomatici è un evento non frequente.

Le maggiori difficoltà sono legate alla sovradiagnosi (molto spesso il sospetto diagnostico non viene confermato in ambiente specialistico); il fenomeno interessa soprattutto i casi con sintomatologia e obiettività meno tipiche.

Nello specifico, i compiti del MMG possono essere così riassunti:

- 1) prevenzione:** identificazione dei soggetti a rischio che devono essere sorvegliati longitudinalmente (ipertesi, diabetici, pazienti con cardiopatia ischemica o valvulopatia, fumatori, obesi, dislipidemic);
- 2) sospetto diagnostico “precoce”:** impostazione diagnostica (MMG primo referente in caso di comparsa dei sintomi e segni suggestivi di insufficienza cardiaca);
- 3) invio del paziente a strutture specialistiche:** conferma o esclusione del sospetto diagnostico, chiarimento etiologia, ottimizzazione terapia;

- 4) terapia:** impostazione iniziale del trattamento farmacologico e non farmacologico, che successivamente dovrebbe essere discusso e condiviso con lo specialista;
- 5) educazione e informazione del paziente e dei caregivers:** farmaci e loro effetti terapeutici e collaterali, attività fisica, necessità di aderenza terapeutica;
- 6) gestione dei follow-up:** controlli periodici programmati dal MMG per il paziente stabile, condivisione con lo specialista in classi funzionali più avanzate o instabilità con quadro clinico complesso;
- 7) assistenza domiciliare:** il MMG è responsabile dell’assistenza domiciliare che può essere svolta da solo o con accesso a ADI-ADP.

Bibliografia

- ¹ Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J 2016; May 20.
- ² McMurray JJV, Petrie MC, Murdoch DR, et al. *Clinical epidemiology of heart failure: public and private health burden.* Eur Heart J 1998;19(Suppl P):9-16.
- ³ Lee WC, Chavez Y, Backer T, et al. *Economic burden of heart failure: a summary of recent literature.* Heart & Lung 2004;33:362-71.
- ⁴ The ILSA Working Group. *Prevalence of chronic diseases in older italians: comparing self-reported and clinical diagnoses.* Int J Epidemiol 1997;26:995-1002.
- ⁵ Di Lenarda A. *Consensus conference. Il percorso assistenziale del paziente con scompenso cardiaco.* G Ital Cardiol 2006;7:387-43.
- ⁶ McMurray J. *The signs and symptoms of heart failure.* In: *International Handbook of heart failure.* Euromed Communications Ltd 1994, pp. 5-12.

2. L'identificazione dei pazienti a rischio di scompenso cardiaco

Lo SC è spesso la risultante di una gestione non ottimale del rischio cardiovascolare (CV) globale, dei singoli fattori di rischio e dei danni cardiaci correlati ai fattori di rischio.

Di fronte a un progressivo aumento della prevalenza dello SC con dati di popolazione allarmanti, la strategia volta a ridurre questo incremento si deve necessariamente basare sulla prevenzione, identificando i soggetti a rischio di scompenso cardiaco ¹.

Nella pratica clinica corrente i pazienti ad alto rischio CV in generale, e quelli con disfunzione ventricolare sinistra sistolica asintomatica in particolare, sono sottodiagnosticati e sotto-trattati.

Quali sono i pazienti a rischio di sviluppare SC e che il MMG deve identificare? ²

I diversi fattori di rischio per SC hanno un diverso peso nel favorire una disfunzione sistolica e/o diastolica.

L'ipertensione arteriosa è uno dei fattori di rischio più comuni e determina un rischio di sviluppare scompenso 2-3 volte superiore nei soggetti ipertesi rispetto ai normotesi. Incidenza sovrapponibile presentano i pazienti che hanno avuto un infarto miocardico, mentre un rischio ancora più elevato, tra 2 e 5 volte superiore, è presente nei soggetti diabetici. In questi ultimi, le alterazioni morfo-funzionali cardiache sono determinate non solo dall'aumentato rischio aterogeno, ma anche dalla disfunzione endoteliale, dalla microangiopatia, dall'ipertrofia ventricolare, dalla disfunzione autonoma e dall'obesità. Anche quest'ultima condizione è da annoverare tra i fattori di maggiori: le alterazioni del precarico, del postcarico e della regolazione neuro-ormonale, l'aumentato rischio aterogeno e la stretta associazione con i disturbi respiratori del sonno, sono i meccanismi che spiegano l'aumentata predisposizione dei soggetti obesi a sviluppare scompenso. Altri due

fattori di rischio maggiori sono l'età e la cardiopatia valvolare, che evolve in scompenso con alterazioni morfo-strutturali cardiache peculiari per ogni singolo vizio valvolare.

Vi sono poi tutta una serie di FR minori che comprendono l'assunzione non adeguata di alcol (> 60 g/die per l'uomo e > 40 g/die per la donna), il fumo, l'insufficienza renale cronica. Non vanno infine dimenticati i soggetti che hanno una forte familiarità per malattie del miocardio e quelli sottoposti a trattamenti chemioterapici con farmaci antitumorali o a radioterapia toracica.

La probabilità di sviluppare SC conclamato negli anni aumenta esponenzialmente quando tali patologie coesistono nello stesso individuo (ad es. nella sindrome metabolica) e si amplifica con il progredire dell'età e/o in presenza di altre condizioni comuni in tali pazienti quali la disfunzione renale, l'obesità o la sindrome delle apnee notturne.

Il *gold standard* per la diagnosi di ridotta funzione ventricolare sinistra è l'ecocardiogramma.

Tuttavia, la realizzazione di un programma di screening della ridotta funzione ventricolare sinistra asintomatica (stadio B AHA, classe NYHA I) basato sull'ecocardiogramma, presenta tuttavia alcune criticità:

- 1) un programma di screening basato sull'uso indiscriminato dell'ecocardiogramma, quale esame di primo livello per disfunzione ventricolare sinistra asintomatica, avrebbe costi e un consumo di risorse difficilmente sostenibili, soprattutto se dev'essere ripetuto periodicamente;
- 2) è difficile l'identificazione precoce dello SC con funzione sistolica conservata;
- 3) è difficile realizzare un percorso diagnostico a basso costo e che sia applicabile alle differenti categorie dei soggetti da inserire nel programma di screening.

È quindi opportuno selezionare i pazienti da inserire nel programma di screening mediante un processo di valutazione a tappe con elementi

BOX 1.

Fattori di rischio maggiori e minori per scompenso cardiaco ³.

Fattori di rischio clinici maggiori

- Et  avanzata, sesso maschile
- Iperensione arteriosa, ipertrofia ventricolare sinistra
- Infarto miocardico
- Valvulopatie
- Obesit 
- Diabete mellito

Fattori di rischio clinici minori

- Fumo
- Dislipidemie
- Aterosclerosi polidistrettuale
- Sindrome delle apnee ostruttive nel sonno
- Insufficienza renale cronica
- Microalbuminuria e proteinuria
- Stile di vita sedentario
- Elevata frequenza cardiaca a riposo
- Basso stato socio-economico
- Stress psichico
- Anemia
- Attivazione autoimmunitaria (per esempio artrite reumatoide, malattie del connettivo)
- Omocisteinemia
- Fattori di rischio dietetici

Fattori tossici che causano o aggravano lo scompenso cardiaco ⁴:

- Alcool (> 60 g /die per l'uomo e > 40 g/die per la donna)
- Cocaina
- Chemioterapia antitumorale*: antracicline (doxorubina, daunorubicina, epirubicina, idarubicina, mitoxantrone), agenti alchilanti, (ciclofosfamida, ifosfamida, mitomicina), antimetaboliti (5 fluoro-uracile, capecitabina), anticorpi monoclonali e agenti biologici (bevacizumab, imatinib, lapatinib, pembrolizumab, rivolumab, ipilimumab, pertuzumab, ramucizumab, trastuzumab, sunitinib, sarrafenib, pazofenib, axitinib, vandetanib, regorafenib, cabozantinib, lenvatinib, trametinib, bortezumib, carfilzomib, interferone, interleukina-2, aflibercept), taxani (paclitaxel, docetaxel), altri (talidomide, lenalidomide, pomalidomide)
- Radioterapia sul mediastino o sulla parete toracica sinistra* (in genere attraverso cardiopatia ischemica/infarto miocardico)
- FANS (sia COX selettivi sia COX non selettivi)
- Ipoglicemizzanti: sulfoniluree, tiazolidinedioni, DPP-4 inibitori (saxagliptina, sitagliptina), insuline
- Antiaritmici: flecainide, propafenone, sotalolo, dronedarone
- Antipertensivi: diltiazem, verapamil, nifedipina, monoxidina
- Farmaci antifettivi: itraconazolo
- Farmaci neurologici e psichiatrici: carbamazepina, citalopram, bromocriptina, pergolide, pramipexolo, clozapina, sali di litio
- Farmaci antimalarici: cloroquina, idrossicloroquina
- Farmaci pneumologici: salbutamolo
- Farmaci antiemcranici: ergotamina, metisergide
- Farmaci alfa-1 bloccanti (effetto minore): doxazosina, prazosina, tamsulosina, terazosina

semplici ed economicamente "convenienti", a elevata sensibilit  clinica (ECG, peptidi natriuretici, storia clinica) per ottenere una "pre-selezione" a basso costo iniziale dei soggetti a rischio veramente elevato di disfunzione ventricolare sinistra asintomatica e da avviare a valutazioni

di complessit  (e costo) crescente. Tale strategia aumenta la probabilit  *a priori* della malattia e, di conseguenza, il potere predittivo e il rapporto costo-efficacia dei test utilizzati per lo screening. Tale programma di screening pu  fornire uno strumento "oggettivo" di valutazione del rischio

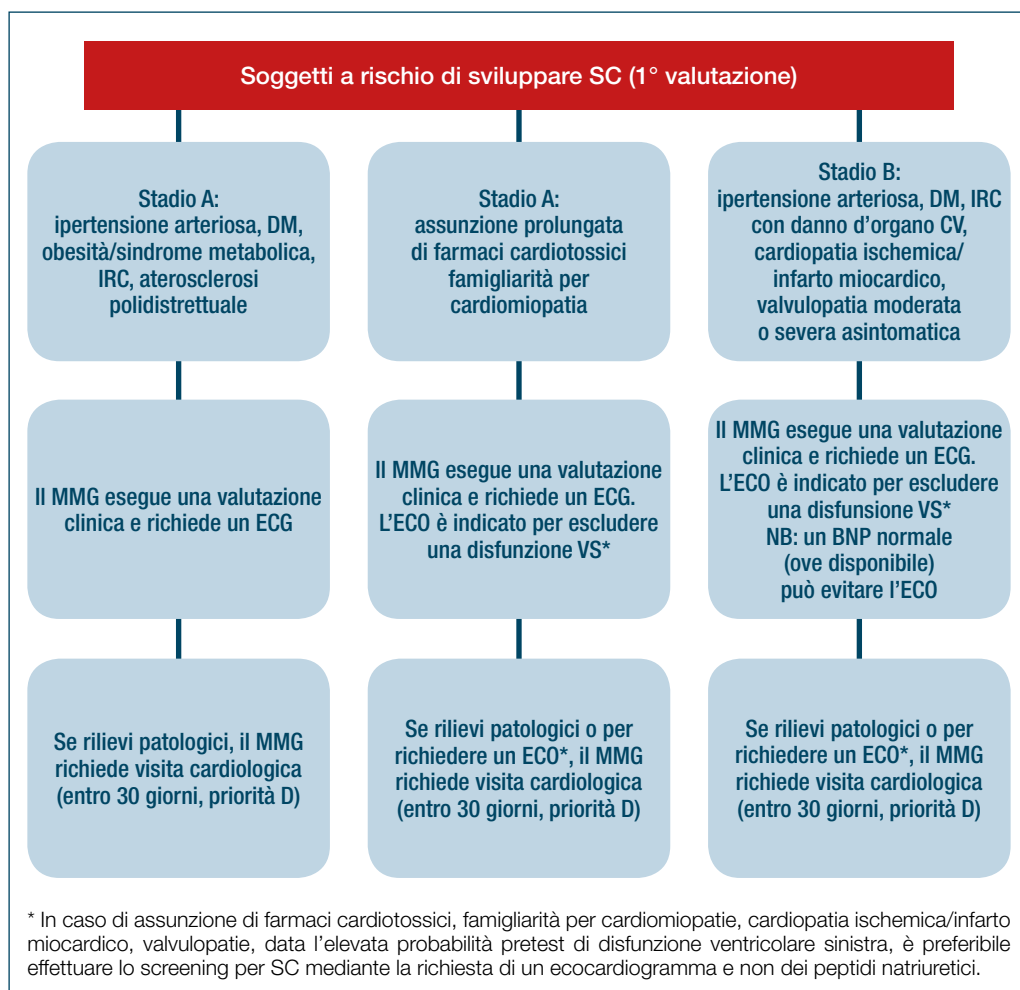
del paziente al MMG, figura centrale per la gestione "longitudinale" del paziente.

La periodicità della ripetizione dello screening, per la carenza di dati epidemiologici nazionali e di carte del rischio validate, non può essere allo stato attuale definita nei pazienti con ipertensione, diabete o nefropatia cronica in stadio III-IV-V, anche se comunque va effettuato un ECG annuale (ed eventualmente un dosaggio annuale del BNP o NT-proBNP). I pazienti con ECG vanno inviati al cardiologo con priorità "differita" (D) per le ulteriori indagini di pertinenza specialistica.

Lo screening ecocardiografico periodico – data

l'elevata probabilità pretest di riscontrare una disfunzione ventricolare sinistra – è raccomandato invece per i soggetti

- con anamnesi famigliare di cardiomiopia idiopatica, con ripetizione dell'esame in caso di negatività ogni 3-5 anni dall'età di 15-18 anni fino a 40-50 anni;
- esposti a farmaci antiblastici cardiотossici o a radioterapia;
- con cardiopatia ischemica e pregresso infarto miocardico, con o senza rimodellamento ventricolare sinistro;
- con malattia valvolare significativa asintomatica.



Flow-chart della gestione dei pazienti a rischio di SC.

- e) con insufficienza renale cronica e aterosclerosi non coronarica;
- f) con diabete mellito e presenza di criteri di alto rischio per cardiopatia ischemica (aterosclerosi, retinopatia, nefropatia ecc.)

Nei soggetti con cardiopatia ischemica, diabetici o nefropatici con danno d'organo aterosclerotico con primo esame ecocardiografico non indicativo di disfunzione ventricolare, può essere preso in considerazione il ricorso a periodici accertamenti di primo livello (ECG e dosaggio dei peptidi natriuretici) per selezionare i soggetti da avviare alla ripetizione dell'ecocardiogramma.

Cosa può fare il MMG per prevenire lo scompenso nei pazienti chemioterattati o radiotrattati

1. Nei nuovi pazienti, raccogliere un'accurata anamnesi generale anche remota (non sempre i pazienti riferiscono spontaneamente la storia oncologica, soprattutto se sono stati trattati da bambini e sono considerati guariti) e cercare di ricostruire la storia oncologica inclusiva delle terapie effettuate. NB: in molti ospedali, al momento di pianificare una radioterapia vengono tatuati dei puntini che indicano il campo radiante (spesso a livello dello sterno). Questi tatuaggi aiutano a identificare il paziente che ha fatto radioterapia, anche se non lo ha riferito.
 2. Nei pazienti che hanno fatto terapie cardio-
3. In caso di alterazione, intervenire prontamente anche con una terapia farmacologica. Programmare controlli ecocardiografici periodici in tutti i pazienti che hanno fatto terapie cardiotossiche a rischio di effetti tardivi, con tempistiche adeguate al singolo caso.
 4. Nei pazienti che hanno fatto radioterapia sul mediastino, considerare anche uno screening periodico della funzione tiroidea, per il concreto rischio di patologia, principalmente di ipotiroidismo.
 5. Nei pazienti che hanno fatto radioterapia sul mediastino o sulla parete toracica sinistra, cominciare uno screening per la cardiopatia ischemica 5-10 anni dopo la radioterapia e continuarlo per tutta la vita. Bisogna ricordare che:
 - a. le radioterapie effettuate prima del 1990-1995 hanno più probabilmente causato danni;
 - b. la cardiopatia ischemica attinica è molto spesso asintomatica (come quella del paziente diabetico) e quindi lo screening con test provocativi va fatto anche nei pazienti asintomatici ⁶.

Box 2.

Lo screening per la disfunzione ventricolare sinistra sistolica asintomatica è:

- fattibile usando i peptidi natriuretici come strategia di accesso mirato all'ecocardiografia
- costo-efficace solo nelle popolazioni ad alto rischio di scompenso
- probabilmente ridondante in un contesto ad alti tassi di trattamento con ACE-inibitori/sartani/beta-blocanti per le comorbidità associate (ipertensione arteriosa, diabete mellito, angina cronica stabile, post-infarto miocardico)

Lo screening per la disfunzione ventricolare sinistra diastolica asintomatica è:

- poco sensibile
- potenzialmente utile in popolazioni dove l'evidenza di disfunzione diastolica si associa ad alti tassi di progressione verso lo scompenso e ad alta mortalità (diabetici ad alto rischio cardiovascolare)
- di limitato valore, in mancanza di trattamenti di comprovata efficacia per ridurre la mortalità per scompenso cardiaco a funzione sistolica preservata (HFpEF)

3. Dal sospetto alla conferma diagnostica

Il sospetto di SC è generalmente determinato dalla comparsa di nuovi sintomi o segni in soggetti potenzialmente a rischio. Un paziente iperteso che comincia a lamentare dispnea per attività fisiche che fino a poco tempo prima tollerava bene, un anziano diabetico che si presenta con edemi agli arti inferiori, un bronchitico cronico nel quale, all'ascoltazione polmonare, oltre al solito reperto acustico si percepiscono rumori umidi alle basi, sono tutti esempi di condizioni molto frequenti in Medicina Generale (MG), che inducono a sospettare che il cuore del nostro paziente cominci ad avere dei problemi.

In realtà, lo SC può esordire con sintomi e segni molto vari, alcuni assolutamente atipici (Tab. I) o comuni a molte altre patologie (broncopatia cronica ostruttiva, obesità, disagio psichico ecc.). Per questo, la diagnosi di scompenso, soprattutto in fase iniziale e nel contesto della MG, può essere molto difficile e non può basarsi sui soli rilievi clinici.

D'altra parte non è pensabile di inviare allo specialista o a eseguire un ecocardiogramma tutti i pazienti nei quali si presentano sintomi compatibili con la diagnosi di scompenso, a meno che il sospetto non sia molto forte, ovvero che la

TABELLA I.

Sintomi e segni di scompenso cardiaco (da ESC Guidelines, 2016, mod. ¹).

Sintomi	Segni
<i>Tipici</i>	<i>Più specifici</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Dispnea • Ortopnea • Dispnea parossistica notturna • Ridotta tolleranza allo sforzo • Astenia, aumentato tempo di recupero dopo attività fisica • Edemi alle caviglie 	<ul style="list-style-type: none"> • Aumentata pressione venosa giugulare • Reflusso spato-giugulare • Terzo tono (ritmo di galoppo) • Spostamento a sinistra dell'itto della punta
<i>Meno tipici</i>	<i>Meno specifici</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Tosse notturna • Respiro sibilante • Sensazione di gonfiore • Perdita di appetito • Confusione (soprattutto nell'anziano) • Depressione • Palpitazioni • Vertigine • Sincope • Bendopnea (dipensa che compare quando il paziente si piega in avanti) 	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento rapido di peso (> 2 kg alla settimana) • Perdita di peso (nello scompenso in fase avanzata) • Cachessia • Soffi cardiaci • Edemi declivi • Crepitii all'ascoltazione polmonare • Versamento pleurico basale • Tachicardia • Irregolarità del polso • Tachipnea • Respiro alternante (Cheyne Stokes) • Epatomegalia • Ascite • Estremità fredde • Oliguria • Bassa pressione differenziale

diagnosi clinica, per quanto non assolutamente certa, possa essere formulata con un livello elevato di probabilità.

Le recenti linee guida della Società Europea di Cardiologia ¹ ci vengono in aiuto, fornendoci un algoritmo che si basa proprio sul concetto di probabilità di malattia e, soprattutto, sulla possibilità di interrompere il processo diagnostico se essa è molto bassa, consentendoci in questo

modo di evitare il ricorso a inutili e costosi approfondimenti.

L'algoritmo (Fig. 1) prevede dapprima una valutazione clinico-strumentale basata su alcuni dati desumibili dall'anamnesi e dall'esame obiettivo e sulla valutazione di eventuali anomalie elettrocardiografiche. Se tutti questi elementi sono assenti si può serenamente ritenere che la diagnosi di scompenso sia molto improbabile e pertanto

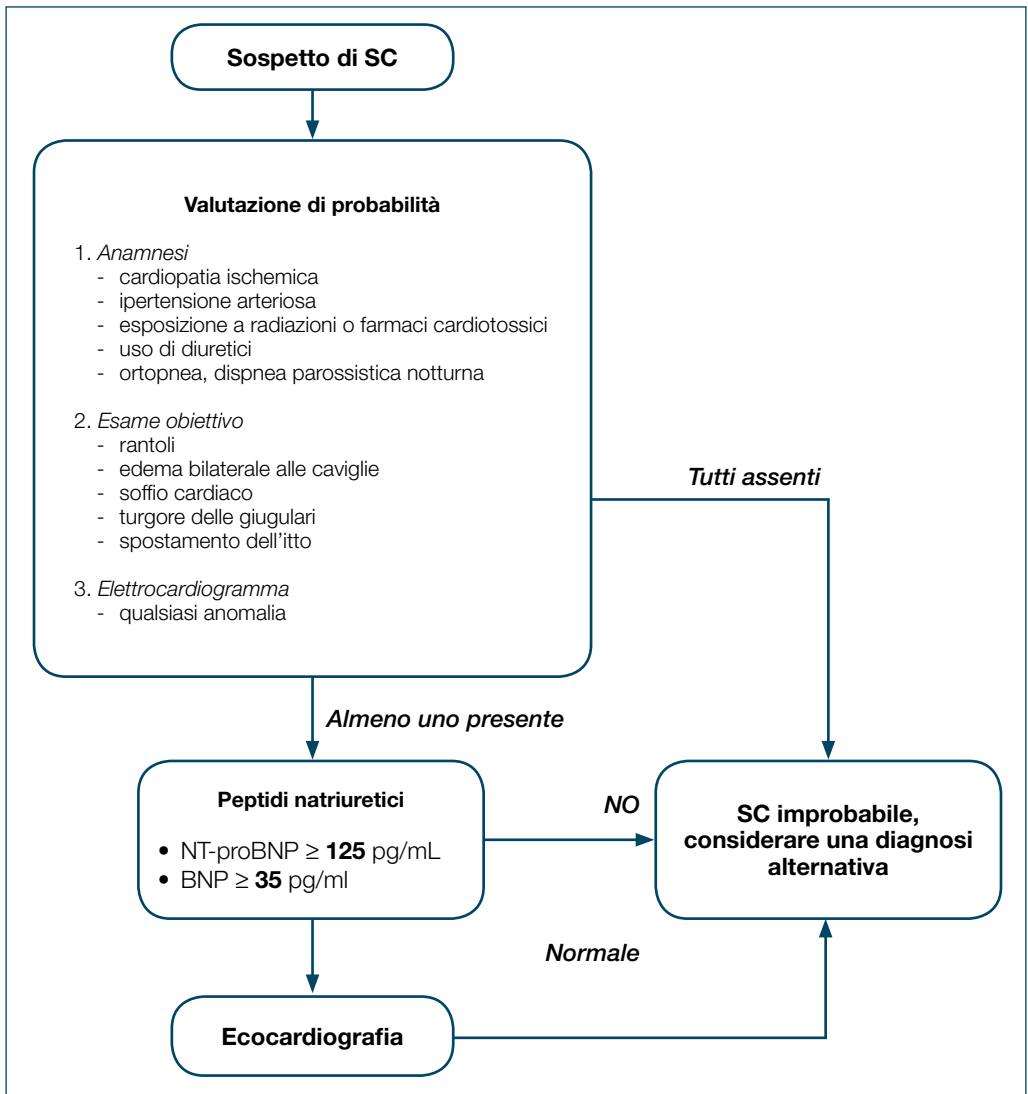


FIGURA 1.

Algoritmo diagnostico (da ESC Guidelines 2016, mod.) ¹.

prendere in considerazione altre ipotesi diagnostiche.

Se anche uno solo dei suddetti elementi è presente, la probabilità di malattia è sicuramente più elevata ed è necessario un approfondimento. Le linee guida suggeriscono di effettuare il dosaggio dei peptidi natriuretici (PN). Questo test, infatti, ha un elevato potere predittivo negativo per cui, se il risultato è al di sotto della soglia diagnostica, possiamo essere quasi certi dell'assenza della malattia. Valori di NT-proBNP \leq 125 mg/ml e di BNP \leq 35 mg/dl, in una situazione di non acuzie, consentono di escludere la diagnosi di scompenso e suggeriscono di orientare in altra direzione il processo diagnostico. Questa procedura non rappresenta una novità. Da molti anni le linee guida sullo scompenso, sulla scorta di solide evidenze ottenute anche nel contesto delle cure primarie, suggeriscono di utilizzare il dosaggio dei PN nell'iter diagnostico dello SC non solo nei dipartimenti di emergenza ma anche in condizioni di non acuzie. Ciò nonostante i risultati di una recente *survey*² documentano come questa procedura sia poco applicata e che il corretto uso dei PN non faccia ancora parte del bagaglio culturale e della prassi professionale dei MMG.

Resta inteso che, laddove l'esame non sia disponibile o nei casi in cui la probabilità di malattia è molto elevata, per esempio in un paziente con infarto miocardico recente che manifesti dispnea da sforzo, rantoli alle basi, edemi declivi ecc., è giustificato il ricorso diretto all'ecocardiografia.

L'ecocardiogramma resta lo strumento di riferimento per la diagnosi di SC. Esso, infatti consente di documentare le alterazioni strutturali e funzionali che ne sono alla base e, in particolare, di valutare la frazione di eiezione (FE), il parametro più utilizzato per quantificare il deficit della funzione contrattile del ventricolo sinistro. Una FE $<$ 40% documenta un'importante compromissione della funzione sistolica e consente di far diagnosi di "SC a frazione di eiezione ridotta" (HFREF – *heart failure with reduced ejection fraction*).

Più difficile è la diagnosi quando la presenza di sintomi/segni, anomalie elettrocardiografiche, valori elevati di PN si associano a valori normali

(\geq 50%) o borderline (40-49%) della FE. In questi casi potrebbe trattarsi di uno SC a frazione di eiezione preservata, condizione nella quale il deficit funzionale è prevalentemente di tipo diastolico. Le nuove linee guida ESC¹ distinguono lo scompenso con frazione preservata propriamente detto (HFpEF – *heart failure with preserved ejection fraction*), nel quale la FE è sicuramente normale (\geq 50%) dallo scompenso con frazione di eiezione intermedia (HFmrEF – *heart failure with mid-range ejection fraction*). Quest'ultima condizione costituisce un'area grigia, le cui caratteristiche fisiopatologiche e cliniche sono ancora largamente sconosciute. In ogni caso, in presenza di valori di frazione di eiezione non chiaramente compromessi, la diagnosi di scompenso richiede che siano documentate una rilevante anomalia strutturale (dilatazione dell'atrio sinistro, aumento della massa del ventricolo sinistro) o funzionale (aumento del rapporto E/e di altri indici ecocardiografici, la cui descrizione esula dagli scopi di questo articolo).

KEY MESSAGE

- L'assenza di alcuni dati anamnestici, di sintomi e segni caratteristici e di alterazioni elettrocardiografiche consente di escludere la diagnosi di scompenso e di evitare il ricorso a step diagnostici successivi
- Se la valutazione clinico-elettrocardiografica conduce a una probabilità di malattia di livello intermedio è utile dosare i peptidi natriuretici: valori al di sotto delle soglie diagnostiche consentono di escludere la diagnosi di scompenso
- In presenza di una probabilità di malattia elevata o di valori elevati dei peptidi natriuretici è necessario il ricorso all'ecocardiografia
- L'ecocardiografia può documentare i danni anatomici e funzionali che consentono di confermare la diagnosi

Bibliografia

¹ ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J 2016;37:2129-200.

² D'Ambrosio G, Parretti D, De Maria R, et al. I peptidi natriuretici per la gestione dei pazienti con scompenso cardiaco: un ponte fra Medicina Generale e Cardiologia? G Ital Cardiol 2016;17:41-7.

4. Il ruolo del medico di medicina generale nel follow-up dello scompenso cardiaco

Il follow-up ha inizio all'atto della diagnosi che, spesso, coincide con la dimissione ospedaliera; sarebbe perciò auspicabile che le dimissioni venissero discusse e concordate tra i medici del reparto e i MMG e verificate periodicamente.

Le condizioni cliniche possono oscillare da fasi di stabilità clinica a fasi di instabilizzazione anche grave, che necessitano nuovi ricoveri.

Il ruolo del MMG è, quindi, quello di prendersi in carico i pazienti in stabilità per ritardare o evitare i ricoveri.

Paziente in condizioni di stabilità clinica

- Capacità di attività uguale o migliorata dall'ultima visita.
- Nessuna evidenza di congestione (assenza di ortopnea o edema).
- Assenza di angina o presenza di angina stabile da sforzo.
- Assenza di sincope o di aritmie ricorrenti.
- Bilancio dei liquidi stabile con aumento della dose di diuretici non più spesso di una volta la settimana.
- Pressione sistolica > 80 mmHg, assenza di sintomi da ipotensione ortostatica.
- FC in ritmo sinusale < 85 bpm a riposo o in fibrillazione atriale < 85 a riposo o < 110 con attività di routine.
- Funzione renale stabile.
- Sodiemia stabile generalmente > 134 mg/L.
- Valori glicemici sottocontrollo.
- Assenza di anemia rilevante.
- Asma e BBOS sotto controllo e stabili.

Il MMG, in questa fase, è chiamato a effettuare:

- attenta anamnesi con relativo esame obiettivo;
- precoce riconoscimento dell'aggravamento delle condizioni di SC, spesso connesso a fattori precipitanti potenzialmente prevedibili e prevenibili:

cardiaci:

- fibrillazione atriale;
- aritmie sopraventricolari e ventricolari;
- bradicardia;
- comparsa o peggioramento di rigurgito mitralico o tricuspide;
- ischemia miocardica (frequentemente asintomatica) o infarto miocardico.

non cardiaci:

- mancata osservanza del regime prescritto (sale, liquidi, farmaci) farmaci di recente prescrizione (beta-bloccanti, farmaci antiinfiammatori non steroidei, cortisonici, verapamil, diltiazem, antidepressivi triciclici, litio);
- abuso di alcol;
- disfunzione renale (uso eccessivo di diuretici);
- infezione;
- embolia polmonare;
- disfunzione tiroidea (ad es. amiodarone);
- anemia (emorragia occulta);
- ipertensione arteriosa non controllata;
- valutazione e controllo delle comorbidità;
- educazione sanitaria al paziente e ai suoi familiari in relazione agli stili di vita e alla corretta alimentazione, principalmente riguardante l'assunzione di sodio, all'autogestione della terapia con diuretici e all'autoanalisi di alcuni parametri quali la diuresi e il peso corporeo, all'importanza delle vaccinazioni e della attività fisica istruendo, altresì, il paziente su quanto contattare il MMG (manca il respiro, compare stanchezza per attività precedentemente svolte senza problema, il peso aumenta nel giro di pochi giorni, le gambe o i piedi si gonfiano, compare febbre, battito irregolare del cuore) o su quando, invece contattare il 118 (comparsa improvvisa e intensa di mancanza di respiro, comparsa improvvisa e importante di mancanza di forze o di un improvviso dolore o senso di peso al torace o alla stomaco);

- controllo dei parametri clinici e della terapia, con eventuale modificazione della terapia diuretica, quando necessaria;
- gestione domiciliare (ADI);
- invio allo specialista o allo ospedale secondo i criteri esposti nelle tabelle più avanti;
- invio alla riabilitazione per completare la cura e il recupero funzionale del paziente;
- contribuire alla rilevazione dei dati epidemiologici per la costruzioni di database relativi alla patologia.

Controlli nel tempo ¹

Definire i tempi per i controlli cardiologici e strumentali è spesso difficile, perché variabile è la condizione dei singoli pazienti.

Ove possibile, si sottolinea l'importanza di una condivisione di PDT con lo specialista di riferimento e con i reparti ospedalieri.

Classe funzionale II NYHA

- Controllo clinico ed ecografico ogni 4-6 mesi.
- Esami di laboratorio da valutare caso per caso.
- In assenza di significative alterazioni, l'eventuale ripetizione dell'ecocardiogramma e la sua periodicità si basa sulla stabilità clinica, comparsa/evoluzione dei sintomi o segni, variazioni dell'ECG, eventi intercorrenti; andrà condivisa caso per caso con lo specialista di riferimento.

Classe funzionale III NYHA

- Controllo ogni 1-2 mesi, se il paziente è gestibile a domicilio.
- Esami di laboratorio, da valutare qualora vi siano dei cambi di terapia (diuretici soprattutto) o peggioramento clinico.
- Esami di laboratorio, da valutare qualora vi siano dei cambi di terapia (diuretici soprattutto) o peggioramento clinico, particolare at-

tenzione meritano gli elettroliti, la creatinina, l'emocromo e l'INR, in caso di terapia anti-coagulante.

Pazienti in fase di instabilizzazione clinica

Il follow-up mirato consente di mantenere strettamente sotto controllo le condizioni cliniche di questo paziente, estremamente delicato, e di intervenire con adeguate correzioni del regime terapeutico in caso di iniziale instabilizzazione.

Criteri a favore dell'ospedalizzazione

Ricovero immediato

- Edema polmonare acuto.
- Tachi o bradiaritmia sintomatica.
- Ipotensione arteriosa persistente e sintomatica o comunque PAS < 75 mm/Hg.
- Confusione mentale attribuibile a ipoperfusione cerebrale.

Ricovero urgente o consulenza in giornata con lo specialista di riferimento

- Improvviso passaggio alla Classe NYHA III in paziente con o senza storia di cardiopatia preesistente o d'ipertensione arteriosa.
- Improvviso passaggio alla Classe NYHA IV in paziente con o senza storia di cardiopatia preesistente o d'ipertensione arteriosa.
- Presenza di dispnea, astenia, palpitazioni per attività fisiche di entità inferiore a quelle abituali (NYHAIII) o a riposo (NYHA IV).
- Comparsa/aggravamento di malattie extra-cardiache concomitanti aggravanti lo scompenso.

Bibliografia

- ¹ ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J 2016;37:2129-200.

5. La gestione dello scompenso cardiaco in presenza di altre frequenti patologie croniche (diabete mellito, insufficienza renale cronica, BPCO)

SC e diabete mellito

Trattamento farmacologico dei pazienti con SC e diabete mellito^{1,2}

I tre antagonisti neuro-ormonali – ACE-inibitori o antagonisti dell'angiotensina II, beta-bloccanti (solo bisoprololo, carvedilolo, labetalolo e metoprololo succinato a lento rilascio) e gli antagonisti dei recettori mineralocorticoidi – sono gli agenti principali nel trattamento dei pazienti con scompenso cardiaco da ridotta frazione d'eiezione (HFrEF), diabetici o non, poiché migliorano i sintomi e riducono le ospedalizzazioni e la mortalità, e quindi vanno usati con le stesse modalità. I farmaci efficaci nella popolazione generale sono dunque efficaci anche nei pazienti diabetici, ma poiché i diabetici hanno un rischio assoluto più alto, il beneficio assoluto del trattamento farmacologico è solitamente più alto. Essi possono essere combinati con un diuretico per il miglioramento della congestione e degli edemi, e possono essere supplementati dall'ivabradina nei soggetti con frequenza cardiaca a riposo > 70/min con controindicazioni o non tolleranti ai beta-bloccanti.

I pazienti diabetici hanno un maggiore rischio di iperpotassiemia da ACE-inibitori/sartani da o da antialdosteronici, soprattutto se concomita una ridotta funzione renale. Nei diabetici, soprattutto anziani o con nefropatia diabetica (43-63% dei casi), c'è uno stato d'ipoadosteronismo iporeninamico, che facilita l'iperpotassiemia; inoltre il deficit di insulina limita la capacità di spostare il potassio dal livello extracellulare al livello intracellulare^{3,4}.

Nei soggetti diabetici con SC, i beta-bloccanti cardioselettivi impiegati non hanno evidenziato mascheramento dei sintomi d'ipoglicemia, e per quanto riguarda i possibili effetti metabolici ne-

gativi, i benefici sullo scompenso controbilanciano di gran lunga tali effetti.

Nei soggetti diabetici con SC devono essere preferiti i diuretici dell'ansa per ridurre la congestione polmonare e gli edemi, rispetto ai diuretici tiazidici, che sono meno potenti e danno maggiore aumento della glicemia.

Il controllo glicemico nei diabetici con SC dev'essere implementato in modo graduale e moderato, preferendo come prima scelta farmaci come la metformina, che si è dimostrata sicura ed efficace nei pazienti senza severa insufficienza renale o epatica. L'empagliflozin (un inibitore della proteina 2 trasportatrice del sodio-glucosio o SGLT2), alla dose di 10-25 mg/die, ha dimostrato di migliorare gli esiti clinici (tra cui la riduzione della mortalità del 32% e delle ospedalizzazioni per scompenso del 35%) nei pazienti con diabete mellito tipo 2, ma non l'infarto miocardico o l'ictus (studio EMPAREG OUTCOME)⁵ e quindi può essere considerato di seconda scelta, dato il costo elevato. Tali effetti benefici non possono per il momento essere considerati un effetto di classe dei GLT2 inibitori.

L'insulina – necessaria nei diabetici tipo 2 e nei soggetti tipo 2 con iperglicemia sintomatica per stress acuto o con esaurimento delle beta-celle pancreatiche – è un ormone potentemente sodio-ritentivo, è associato alla riduzione dell'escrezione di acqua con la glicosuria ridotta, può esacerbare la ritenzione idro-salina e precipitare/aggravare lo scompenso.

Le sulfoniluree peggiorano pure lo SC e dovrebbero essere evitate o usate con cautela.

Il pioglitazone è pure associato con ritenzione idro-salina, peggioramento dello scompenso e ospedalizzazioni e quindi è sconsigliato nei pazienti con SC.

I DPP4 inibitori o gliptine (saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin), che aumentano la secrezione d'in-

cretina e quindi il rilascio d'insulina, e i gli agonisti dei recettori GLP-1 (exenatide, liraglutide), che sono incretino-mimetici, migliorano la glicemia ma non riducono e anzi possono aumentare il rischio di eventi CV e di peggioramento dello SC. Altri ipoglicemizzanti (ad es. repaglinide, acarbosio) non hanno dimostrato di ridurre il rischio di eventi CV e quindi sono di terza scelta. Nei non rari pazienti con SC, diabete mellito e ridotta funzione renale, la metformina può essere usata con sicurezza (2-3 g/die) fino a una clearance di 45 ml/min/1,73 m², se la clearance è tra 45 e 30 si può continuare ad usarla a un dosaggio non superiore a 1,5 g/die, monitorando però ogni 3 mesi la funzione renale; sotto i 30 ml/min/1,73 m² di clearance la metformina è controindicata, per il rischio di acidosi lattica. L'empagliflozin non deve essere iniziato nei pazienti con clearance della creatinina < 60 ml/min. Nei pazienti che tollerano empagliflozin e che hanno una clearance costantemente inferiore a 60 ml/min/1,73 m², la dose di empagliflozin deve essere aggiustata o mantenuta a 10 mg una volta al giorno. La terapia con empagliflozin deve essere interrotta in caso di clearance costantemente inferiore a 45 ml/min/1,73 m².

L'intensificazione della terapia ipoglicemizzante, finalizzata a ridurre l'emoglobina glicata ai livelli ottimali con agenti diversi dall'empagliflozin, non riduce il rischio di sviluppare SC ⁶.

Le terapie non farmacologiche (rivascolarizzazione o impianto di device) hanno uguale effetto in pazienti diabetici e non diabetici, purché i pazienti presentino le indicazioni appropriate. Non vi sono criteri particolare che consentano di stratificare i pazienti diabetici meglio dei non diabetici circa la morte improvvisa.

Bibliografia

- ¹ ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2013;34:3035-87.
- ² ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2016;37:2129-200.
- ³ Palmer BF. *Managing hyperkalemia caused by inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system*. *N Engl J Med* 2004;351:585-92.
- ⁴ Sarwar C, Papadimitriou L. *Hyperkalemia in Heart Failure*. *JACC* 2016;68:1575-89.
- ⁵ Zinman B, Wanner C, Lachin JM. *Empagliflozin, car-*

diovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-212.

- ⁶ Ou TH, Chang KC, Li CY, et al. *Risks of cardiovascular diseases associated with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and other antidiabetic drugs in patients with type 2 diabetes: a nation-wide longitudinal study*. *Cardiovasc Diabetol* 2016;15:41.

SC e malattia renale cronica

La disfunzione renale nei pazienti con SC cronico è causata abitualmente da ¹⁻³:

- a. disidratazione (spesso da sovra-diuresi): richiede una riduzione di dose o la sospensione temporanea dei diuretici;
- b. uso (spesso sovradosaggio) di farmaci antagonisti del sistema renina-angiotensina-aldosterone: richiede una riduzione di dose o la sospensione temporanea di tali farmaci;
- c. una nefropatia concomitante che richiede indagini di tipo nefrologico (dosaggio della proteinuria, ecografia renale e/o angioRMN delle arterie renali, eventualmente biopsia renale ecc.)

La simultanea presenza di insufficienza cardiaca e insufficienza renale è stata chiamata "sindrome cardio-renale" (anche se al momento non vi sono dimostrazioni metodologicamente solide che supportino la creazione e l'esistenza di una nuova sindrome).

I pazienti con severa insufficienza renale (clearance < 30 ml/min/1,73 m²) sono stati sistematicamente esclusi dagli studi clinici randomizzati e perciò non ci sono terapie basate su prove di efficacia in questi soggetti. In tali pazienti i peptidi natriuretici (soprattutto l'NT-proBNP, molto meno il BNP) a causa dell'escrezione renale, sono spesso aumentati in modo esponenziale in relazione alla decurtazione della clearance, indipendentemente dalla disfunzione ventricolare, pur mantenendo un ruolo prognostico nella sindrome cardio-renale.

Nello SC un lieve peggioramento della funzione renale è relativamente frequente, specialmente all'inizio e durante la titolazione degli antagonisti del sistema renina-angiotensina-aldosterone; ciò non deve portare all'interruzione della terapia, poiché il beneficio dei farmaci è largamente mantenuto. La terapia dev'essere interrotta invece se la riduzione è marcata: in tali casi bisogna rivalutare il paziente completamente, cercando di stabilire se c'è una stenosi delle arterie renali,

eccessiva ipervolemia o ipovolemia, uso di farmaci nefrotossici e iperpotassiemia.

Tutto quanto premesso sottende un paziente complesso, da gestire in modo multidisciplinare, ma comunque difficile da trattare perché instabile (il problema è ridurre la congestione senza peggiorare ulteriormente la perfusione degli organi) e che ha una mortalità intraospedaliera e a medio termine difficile da ridurre.

Decalogo per il trattamento dei pazienti con SC e alterata funzione renale ¹

1. Definire lo stadio KDOQI della nefropatia cronica, calcolando la clearance della creatinina (formula migliore: CKD-EPI), e misurando la microalbuminuria mediante l'albumin/creatinine ratio (ACR) o la proteinuria.
2. Cercare di determinare la causa (o le cause) della nefropatia.
3. Ottimizzare la pressione arteriosa (PA sistolica < 140 mmHg, < 130 mmHg se microalbuminuria o proteinuria) usando farmaci antiipertensiva (inclusi gli ACE-inibitori o i sartani e i beta-bloccanti); i calcio antagonisti (diidropiridinici e non) peggiorano lo scompenso a frazione d'ieiezione ridotta (HFrEF) e sono controindicati, gli alfa-1 bloccanti peggiorano la ritenzione idro-salina. Non associare mai ACE-inibitori con sartani (peggiorano la funzione renale e causano ipotensione e iperpotassiemia).
4. Trattare intensivamente gli altri fattori di rischio tradizionali: diabete mellito, dislipidemia, fumo (se necessario).
5. Controllare la presenza di anemia, alterazioni elettrolitiche, albuminemia, uso di farmaci nefrotossici. Correggere l'anemia portando l'emoglobina tra 11 e 12 g/l.
6. I pazienti con SC cronico e clearance della creatinina ≥ 30 ml/min/1,73 m² (stadio III KDOQI) devono essere trattati come gli scompensati con normale funzione renale, tenendo presente che l'iperpotassiemia è più frequente, e quindi è necessario spesso ridurre le dosi di ACE-inibitori/sartani e di antialdosteronici. Essi non vanno iniziati se la potassiemia di base è > 5 mEq/l.
7. Determinare frequentemente la potassiemia e creatininemia nei soggetti trattati con antialdosteronici: dopo 3 giorni e dopo una settimana dall'inizio della terapia e poi almeno una volta al mese nei primi 3 mesi.
8. Nei pazienti con severa insufficienza renale (clearance della creatinina 15-30 ml/min/1,73 m² stadio IV KDOQI) non devono essere usati gli antialdosteronici per l'elevato rischio di iperpotassiemia e spesso è necessario, a causa della marcata ritenzione idro-salina e della resistenza ai diuretici, usare diuretici dell'ansa ad alte dosi o l'uso combinato di diuretici dell'ansa e metolazone (potente diuretico tiazidico) ed eventualmente acetazolamide per contrastare l'alcalosi metabolica indotta da altri diuretici (a meno che non ci sia già acidosi metabolica renale, che va controllata con emogasanalisi venosa). Gli ACE-I e sartani vanno usati con prudenza, a dosi ridotte del 25-50%, controllando spesso la creatininemia e la potassiemia. Utile richiedere la consulenza del cardiologo e/o del nefrologo.
9. Fare attenzione all'eccessiva diuresi con ipovolemia, ipotensione (e spesso iponatremia) e conseguente peggioramento della funzione renale, soprattutto in corso di eventi intercorrenti con perdita di liquidi (diarrea, vomito, sudorazione profusa ecc.).
10. Vanno evitati i FANS, gli altri farmaci nefrotossici e i mezzi di contrasto radiologici (se possibile).

Bibliografia

- ¹ ¹ Shiba N, Shimokawa H. *Chronic kidney disease and heart failure – bidirectional close link and common therapeutic goal.* J Cardiol 2011;57:8-17.
- ² ² Cice G. *Diuretici nell'insufficienza cardiaca e il tacchino di Karl Popper.* G Ital Cardiol 2015;16:675-80.
- ³ ³ Herzog CA, Asinger RW, Berger AL, et al. *Cardiovascular disease in chronic kidney disease. A clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO).* Kidney Int 2011;80:572-86.
- ⁴ ⁴ Shlipak MG. *Pharmacotherapy for heart failure in patients with renal insufficiency.* Ann Intern Med 2003;138:917-24.

SC E BPCO/asma bronchiale ¹⁻³

La diagnosi di BPCO può essere difficile nei pazienti con SC, a causa della sovrapposizione di sintomi e segni, dell'aumento dei peptidi natriuretici in entrambe le condizioni, ma anche a causa di problemi nell'interpretazione della spi-

rometria, soprattutto nei soggetti con scompenso a frazione d'eiezione preservata. La BPCO e l'asma bronchiale possono essere quindi sovra-diagnosticate nei pazienti con SC. La spirometria dovrebbe essere eseguita a pazienti stabili e normovolemici per almeno 3 mesi, in modo da evitare l'effetto confondente della congestione polmonare, che causa ostruzione esterna degli alveoli e dei bronchioli. La BPCO – diagnosticata in modo corretto o errato – nei pazienti con SC a frazione d'eiezione ridotta è associata a ridotto stato funzionale e a peggiore prognosi. I beta-bloccanti sono controindicati nell'asma bronchiale, ma tale controindicazione si basa su studi di piccole dimensioni di 30 anni fa, in cui venivano usate alte dosi di beta-bloccanti non cardioselettivi in giovani asmatici gravi. Attualmente è possibile iniziare, sottosupervisione specialistica, una terapia nei pazienti con scompenso a ridotta frazione d'eiezione con asma non grave e non riacutizzato, utilizzando piccole dosi di beta-bloccanti cardioselettivi con monitoraggio stretto e dei sintomi. I corticosteroidi orali causano ritenzione idrosalina e peggiorano lo scompenso, ma i corticosteroidi inalatori possono essere usati senza problemi. L'ipertensione polmonare può complicare una BPCO severa di lunga durata,

rendendo più probabile la comparsa di scompenso destro ed edemi periferici.

I beta-bloccanti sono fortemente sottoutilizzati nei pazienti con SC e BPCO, soprattutto in MG o nei reparti internistici, che se è dimostrato che i beta-bloccanti cardio-selettivi, pur migliorando la mortalità per scompenso, non peggiorano il VEMS o i sintomi respiratori, né la risposta al beta2-stimolanti a lunga durata d'azione (LABA).

Bibliografia

- ¹ Campo G, Pavasini R, Biscaglia S. *Overview of the pharmacological challenges facing physicians in the management of patients with concomitant cardiovascular disease and chronic obstructive pulmonary disease*. Eur Heart J 2015;1:205-11.
- ² Lipworth B, Skinner D, Devereux G, et al. *Underuse of β -blockers in heart failure and chronic obstructive pulmonary disease*. Heart 2016;0:1-6.
- ³ *ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure*. Eur Heart J 2016;37:2129-200.
- ⁴ MMG Molise: Cuore polmonare cronico (<http://mmgmolise.altervista.org/alterpages/files/CUORE-POLMONARECRONICO.pdf>) [15/07/2016]

6. La transizione tra ospedale e territorio e le modalità di gestione condivisa territoriale tra medico di medicina generale, specialisti e infermieri

Lo SC, generalmente considerato come fase avanzata dell'evoluzione di una cardiopatia e, pertanto, di stretta competenza specialistica, si configura, in realtà, come una patologia cronica e con le patologie croniche condivide un modello di gestione integrata che necessariamente deve fare ricorso, oltre alle competenze super-specialistiche e alle tecnologie disponibili in ambiente ospedaliero, anche alle risorse diffuse e alle competenze trasversali del sistema di cura territoriale.

Ne è una conferma il modello in quattro stadi, definito fin dal 2001 dalle associazioni cardiologiche americane, che parte dalla condizione di rischio e, attraverso le fasi pre-sintomatica e dei sintomi conclamati, giunge allo SC refrattario, oggetto di cure di elevata complessità e di un approccio di tipo palliativo.

La necessità di un modello gestionale complesso scaturisce anche dal quadro clinico-epidemiologico che descrive lo scompenso come una patologia che colpisce soprattutto persone in età avanzata, affette da molteplici comorbidità, tra le quali non sempre lo scompenso è la più rilevante, caratterizzate spesso da una condizione di fragilità sociale.

Per questo, fin dagli anni '90 sono nati programmi di disease management che hanno testato l'efficacia di numerose tipologie di intervento extra-ospedaliero, quali le visite domiciliari programmate, il follow-up telefonico, la telecardiologia, con l'obiettivo di ottimizzare la terapia medica e ridurre l'incidenza delle riacutizzazioni, i ricoveri ripetuti, la mortalità.

Le recenti linee guida della Società Europea di Cardiologia ¹ raccomandano, con un livello di evidenza 1A, che i pazienti con SC siano *“arruolati in un programma di gestione multidisciplinare per ridurre il rischio di ospedalizzazione e la mor-*

talità” e, con un livello di evidenza più basso, di *“prendere in considerazione l'opportunità di affidare alle cure primarie i pazienti con SC in fase stabile e con terapia ottimizzata per un follow-up finalizzato a verificare l'efficacia della terapia, l'eventuale progressione della patologia e l'aderenza del paziente”*. Un pieno coinvolgimento della MG nell'assistenza al paziente con scompenso è stato previsto in Italia dal documento di consenso inter-societario pubblicato nel 2006 ².

Su queste considerazioni di carattere generale vi è un diffuso consenso. La traduzione nella pratica di questi principi trova, però, non poche difficoltà.

In primo luogo gli studi effettuati in vari contesti fanno riferimento a sistemi sanitari, realtà assistenziali, modelli operativi e tipologie di pazienti molto diversi per cui la esportabilità dei risultati è quanto meno discutibile. In secondo luogo, almeno in Italia, i diversi progetti di gestione integrata sperimentati in varie realtà non hanno ancora definito un modello condiviso a cui fare riferimento nella organizzazione dei servizi sanitari regionali.

Per attuare una reale continuità dell'assistenza tra ospedale e territorio sono necessari:

- strutture ambulatoriali specialistiche dedicate allo scompenso cardiaco;
- disponibilità di assistenza specialistica domiciliare con dotazione tecnologica avanzata;
- un sistema di cure primarie caratterizzato da livelli minimi definiti di competenza nella gestione dello scompenso e da un sufficiente livello di complessità organizzativa comprendente, oltre al MMG, anche la figura dell'infermiere del territorio;
- percorsi di cura condivisi formulati sulla base delle linee guida, ma aperti alla personalizzazione delle cure;

- strumenti di comunicazione inter-professionali efficaci.

La cardiologia italiana si sta dotando di una rete di ambulatori per lo scompenso caratterizzati da vari livelli di complessità con l'obiettivo di fornire assistenza di elevato livello, mantenere il più possibile il paziente fuori dell'ospedale e supportare l'azione del MMG³. Più critica è l'assistenza domiciliare, soprattutto nei riguardi dei pazienti in fase avanzata, con molteplici comorbidità e in condizioni di fragilità sociale, per i quali l'accesso alle strutture ambulatoriali è virtualmente impossibile. In questi casi il MMG e la famiglia sono spesso lasciati soli ad affrontare problematiche assistenziali complesse che richiederebbero un articolato supporto multiprofessionale. In una recente indagine condotta in MG e relativa alla gestione dei pazienti con scompenso nell'ultimo anno di vita⁴, i medici di famiglia hanno evidenziato le maggiori criticità nella necessità di dotarsi di competenze cliniche e gestionali specifiche e nella carenza del supporto specialistico, non solo di tipo cardiologico, che potrebbe essere reso disponibile anche attraverso sistemi informatici e di tele-medicina.

Nel momento in cui questo volume è stato scritto è in corso in Italia un processo di riorganizzazione delle cure primarie che, pur declinato con modalità difformi nelle varie realtà regionali, va nella direzione di una maggiore complessità organizzativa che dovrebbe consentire una più efficace presa in carico delle patologie croniche. C'è da augurarsi che la realizzazione di una più estesa continuità assistenziale, la disponibilità di personale infermieristico, la istituzione della figura del MMG con speciali interessi, l'attuazione di interventi di medicina di iniziativa, la disponibilità

di strumenti di condivisione delle informazioni basati sul web possano consentire una presa in carico più efficace del paziente con scompenso e una maggiore integrazione con l'assistenza ospedaliera e specialistica.

KEY MESSAGE

- Lo SC è una patologia cronica che richiede, per essere affrontata in modo efficace, un approccio di tipo integrato e multiprofessionale
- Le linee guida europee e il documento di consenso italiano sullo scompenso prevedono un ruolo importante per il MMG nel percorso di cura, con particolare riguardo al follow-up dei pazienti stabili
- La MG italiana potrà dare un contributo decisivo al miglioramento della qualità dell'assistenza del paziente con scompenso, se potrà dotarsi di strumenti operativi adeguati e di un sufficiente livello di complessità organizzativa

Bibliografia

- ¹ ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J 2016;37:2129-200.
- ² Consensus Conference. Il percorso assistenziale del paziente con scompenso cardiaco. G Ital Cardiol 2006;7:387-432.
- ³ Aspromonte N, Gulizia MM, Di Lenarda A, et al. Documento di consenso ANMCO/SIC. La rete cardiologica per la cura del malato con scompenso cardiaco: organizzazione dell'assistenza ambulatoriale. G Ital Cardiol 2016;17:570-93.
- ⁴ D'Ambrosio G, Filippi F, Battaglia A, et al. I pazienti con scompenso cardiaco nell'ultimo anno di vita: il punto di vista della Medicina Generale. G Ital Cardiol 2014;15:569-76.

7. Approfondimenti

Quale utilizzo dei peptidi natriuretici in Medicina Generale

I peptidi natriuretici (PN) sono prodotti dai cardiomiociti in risposta allo stress di parete ed esercitano un'azione vasodilatatrice e diuretica. In corso di scompenso cardiaco la distensione dei cardiomiociti ne aumenta l'incrizione, la terapia farmacologica la riduce. Per questi motivi è stato proposto il dosaggio dei PN a scopo diagnostico, prognostico e per monitorare la terapia dello scompenso.

PN e diagnosi

Le attuali linee guida (vedi capitolo sulla diagnosi) prevedono l'utilizzo del dosaggio dei peptidi natriuretici dopo una valutazione clinico-elettrocardiografica, che non abbia escluso il sospetto di scompenso.

Dobbiamo però ricordare che i peptidi natriuretici sono caratterizzati da:

- **scarsa specificità:** aumentano in presenza di: ipertrofia del ventricolo sinistro, ischemia miocardica, ipertensione polmonare, iposmia, embolia polmonare, BPCO, insufficienza epatica, insufficienza renale cronica, diabete;
- **elevata variabilità** individuale: valori più bassi negli obesi, valori più elevati con l'aumentare dell'età.

La scarsa specificità fa sì che, in presenza di valori elevati, non siamo sicuri che il paziente abbia uno scompenso (possibili falsi positivi). Al contrario, la buona sensibilità rende molto affidabile l'esito negativo del test. Per questo diciamo che il dosaggio dei PN ha un **elevato potere predittivo negativo**: in presenza di valori normali (BNP < 35 pg/ml, NTproBNP < 125 ng/ml) possiamo ragionevolmente escludere che i sintomi del paziente abbiano un'origine cardiaca. Le attuali linee guida consigliano l'utilizzo del dosaggio dei PN allo scopo di escludere la diagnosi di scompenso in pazienti con manifestazioni non acute e probabilità a priori di cardiopatia di livello intermedio. Bisogna, però, tenere presente che:

- negli obesi si possono avere valori più bassi e, quindi, falsamente negativi;

- negli anziani valori progressivamente più elevati possono essere normali; per questo è stato proposto di utilizzare soglie diagnostiche crescenti con l'età;
- nei pazienti con elevata probabilità di malattia (per esempio: infarto miocardico recente), in presenza di sintomi di scompenso è comunque opportuno ricorrere alla consulenza specialistica in tempi brevi.

PN e prognosi

Valori elevati dei PN sono correlati a una prognosi più severa. Particolare interesse riveste il valore dei PN valutato dopo aver ottimizzato la terapia, per esempio dopo un ricovero ospedaliero. Per questo, i documenti di dimissione dei pazienti ricoverati per scompenso dovrebbero sempre riportare i valori di BNP registrati all'ingresso e alla dimissione.

Valori di BNP < 300 pg/ml o di NT-proBNP < 1000 pg/ml indicano un basso rischio di eventi; valori progressivamente più elevati sono correlati con una prognosi peggiore e a un maggiore grado di danno CV.

PN e gestione della terapia

Poiché la concentrazione plasmatica dei PN è un indice della severità dello scompenso e risente favorevolmente della terapia, è lecito chiedersi se non sia possibile una gestione della terapia guidata da dosaggi seriati dei PN.

Gli studi che sono stati condotti finora, però, non hanno dimostrato un inequivocabile beneficio clinico derivante da questo approccio che, pertanto, non è attualmente raccomandato.

PN e screening della disfunzione asintomatica

Non vi sono attualmente sufficienti evidenze per consigliare l'utilizzo sistematico del dosaggio dei PN nei soggetti asintomatici a rischio di scompenso (diabetici, ipertesi, ischemici).

8. Quali informazioni ricavare dall'ecocardiografia nello scompenso cardiaco?

L'ecocardiografia transtoracica è una metodica di imaging ampiamente diffusa che è abitualmente impiegata per la valutazione dei pazienti con SC. L'ecocardiografia andrebbe sempre eseguita alla prima valutazione diagnostica di un paziente con sospetto scompenso cardiaco ¹⁻⁴.

Indicazioni per richiesta di ecocardiografia

Aforisma di Cochrane: prima di prescrivere un esame decidete che cosa farete se a) sarà po-

sitivo e se b) sarà negativo. Se la risposta è la stessa, non fate l'esame.

Per essere utile (= value) l'esame deve portare un vantaggio al paziente in termini di diagnosi, prognosi, terapia, follow-up.

Si concorda che la prescrizione di un esame ecocardiografico, nel caso in cui – qualunque sia la risposta – andrà richiesta una visita cardiologica per completare il percorso diagnostico-terapeutico del paziente, va preventivamente condivisa con il cardiologo di riferimento o il paziente va inviato direttamente a visita specialistica cardiologa in una struttura in grado di effettuare in modo affidabile un ecodoppler cardiaco.

Le indicazioni appropriate per la prescrizione di un'ecocardiografia transtoracica nello SC sono:

Box 1.

Punti chiave.

- Le informazioni ecocardiografiche consentono di migliorare la gestione clinica e ottimizzare la terapia medica nel singolo paziente affetto da SC
- L'esecuzione e la refertazione dell'esame devono analizzare in sequenza la volumetria e funzione sistolica del ventricolo sinistro, le pressioni di riempimento, la funzione del ventricolo destro, la dissincronia di contrazione del cuore
- Il confronto di controlli successivi permette di rilevare variazioni nel tempo della morfologia e funzione cardiaca e del profilo emodinamico del paziente e di indirizzare la scelta terapeutica, la stratificazione prognostica e la programmazione del follow-up
- Una rivalutazione ecocardiografica della volumetria, funzione ventricolare, pressioni di riempimento e rigurgito mitralico può essere utile nei pazienti con variazioni delle condizioni cliniche e della qualità di vita, sia in senso migliorativo che peggiorativo, o guidata da altri indici clinici e laboratoristici di prognosi, mentre la ripetizione dello studio ecocardiografico a intervalli regolari non è raccomandata
- Lo studio della dissincronia cardiaca deve comprendere tutti i livelli, atrioventricolare, intra- e interventricolare, e integrarsi con la dimostrazione di un substrato biologico di vitalità miocardica nel contesto clinico, biologico ed elettrofisiologico, parametri tutti correlati al miglioramento dopo terapia di resincronizzazione

- sospetto diagnostico di SC non precedentemente noto (sulla base dei sintomi segni di possibile scompenso, ECG patologico, peptidi natriuretici elevati o in fascia intermedia);
 - scompenso cardiaco già diagnosticato ma in peggioramento, nonostante l'ottimizzazione della terapia farmacologica e dello stile di vita;
 - pazienti asintomatici ma a elevato rischio di avere una disfunzione ventricolare sinistra (stadio B secondo la classificazione ACC/AHA): ipertensione arteriosa severa e/o con segni di ipertrofia ventricolare sinistra o alterazioni della ripolarizzazione ventricolare da sovraccarico o post-ischemiche, diabete mellito e insufficienza renale cronica, specie se con danno d'organo CV, cardiopatia ischemica e storia di pregressa sindrome coronarica acuta STEMI o NSTEMI, storia di valvulopatia moderata o severa asintomatica, blocchi di branca sinistra, emblocchi, pregresso trattamento antineoplastico con chemioterapia o radioterapia toracica, presenza di segni ECG di sospetta necrosi miocardica;
 - fibrillazione atriale di nuova insorgenza.
- La sindrome clinica dello SC può essere cau-

sata da malattie del miocardio, del pericardio, dell'endocardio, delle valvole, dei grossi vasi e anche da anomalie metaboliche, che causano un ampio spettro di anomalie della funzione del VS, sistoliche e diastoliche.

Due aspetti fondamentali caratterizzano, dal punto di vista fisiopatologico, lo SC: la compromissione dell'eiezione del sangue e quella del riempimento ventricolare. Un ruolo fondamentale dello studio ecocardiografico è quello di valutare la funzione di pompa ventricolare sinistra mediante il calcolo della frazione di eiezione (FE).

In base ai valori di frazione di eiezione (FE) si usa distinguere lo SC in:

1. una forma con FE ridotta $\leq 40\%$ (HFrEF), cioè con importante depressione della funzione di pompa ventricolare sinistra;
2. una forma con FE preservata $\geq 50\%$ (HFpEF), cioè con funzione di pompa relativamente conservata.

Esse hanno differenze di epidemiologia, eziologia, prognosi e approccio terapeutico.

Questa distinzione lascia una "terra di mezzo" indefinita, quella dei pazienti con FE compresa fra il 40% e il 50%, che non hanno ancora una chiara caratterizzazione.

Principali parametri da valutare con l'ecodoppler cardiaco transtoracico

- 1) la descrizione della funzione sistolica e diastolica del ventricolare sinistro, in genere con la misurazione della FE.
- 2) la descrizione delle anomalie della geometria, della cinetica ventricolare e delle dimensioni delle camere cardiache. La transizione da una forma ellissoidale (o "a proiettile") a una geometria più sferica si associa in genere a una progressione della disfunzione sistolica del VS.
- 3) la diagnosi eco doppler di valvulopatie e della loro severità emodinamica.
- 4) la risposta ai seguenti quesiti emodinamici:
 - la portata cardiaca è ridotta?
 - la pressione di riempimento del ventricolo sinistro è aumentata?
 - la pressione arteriosa polmonare è aumentata?
 - la funzione sistolica del ventricolo destro è ridotta?
 - la pressione atriale destra è aumentata?
- 5) la valutazione della funzione diastolica del ventricolo sinistro.

6) la valutazione delle sezioni destre del cuore: si tratta di una valutazione essenziale nello studio dei pazienti con SC, che va effettuata sempre. Innanzitutto, occorre valutare la grandezza e la funzione sistolica del ventricolo.

7) il contributo alla diagnosi eziologica dello scompenso: l'ecocardiografia consente innanzitutto di riconoscere, come causa di SC, valvulopatie organiche severe, pericardiopatie e cardiopatie congenite.

In assenza di queste cause, va considerata la presenza di una patologia miocardica.

In caso di sospetta patologia miocardica, l'ecocardiografia può orientare la diagnosi eziologica in molti casi di scompenso, ma ha dei limiti importanti, in parte legati alla qualità non sempre ottimale delle immagini e in parte all'incapacità di riconoscere alcuni substrati patologici della parete miocardica, come la fibrosi (diffusa o circoscritta), l'accumulo interstiziale di amiloide, la sostituzione adiposa, l'edema. Pertanto, di fronte a casi dubbi o non chiari, è utile il ricorso ad altre metodiche di imaging cardiaco, e in particolare alla risonanza magnetica con contrasto.

8) la valutazione della prognosi dello scompenso: il parametro ecocardiografico più utilizzato come indicatore prognostico è certamente la FE. La relazione fra FE e mortalità varia a seconda del valore di FE: fino a un valore di FE di circa 40%, non vi è associazione fra FE e mortalità, mentre al di sotto di tale valore più bassa è la FE minore è la sopravvivenza.

9) per quanto riguarda altri indici ecocardiografici di funzione sistolica con capacità prognostica nello SC vanno citati: la grandezza e la massa del ventricolo sinistro. Per quanto riguarda la funzione diastolica, i pazienti con HFrEF che presentano anche un pattern transmitralico restrittivo o pseudonormale, un rapporto E/è > 15 o un'onda è < 3 cm/s hanno una prognosi più sfavorevole. Secondo alcuni autori i pazienti con SC a rischio maggiore sono quelli con FE $< 25\%$ e DT < 130 ms, secondo altri quelli con FE $\leq 40\%$ e rapporto E/è ≥ 15 .

Il volume atriale sinistro è un forte predittore indipendente di prognosi nello SC. Per quanto riguarda il ventricolo destro, numerosi parametri hanno mostrato di possedere un valore prognostico.

TABELLA I.**Anormalità comuni all'ecodoppler cardiaco nei pazienti con scompenso cardiaco (da ESC Guidelines, 2012, mod.)⁵.**

Misura	Anomalia	Significato clinico
Parametri correlati con la funzione sistolica ventricolare sinistra		
Frazione d'iezione del ventricolo sinistro (FE)	Ridotta (< 50%)	Ridotta contrattilità globale ventricolare sinistra
Accorciamento frazionale del ventricolo sinistro	Ridotto (< 25%)	Ridotta contrattilità radiale ventricolare sinistra
Cinetica regionale del ventricolo sinistro	Ipocinesia, acinesia, discinesia	Infarto miocardico/ischemia Cardiomiopatia, miocardite
Dimensioni telediastoliche ventricolari sinistre	Aumentate: diametro telediastolico > 32 mm/m ² , volume telediastolico > 97 ml/m ²	Dilatazione da sovraccarico di volume ventricolare sinistro: SC probabile
Dimensioni telesistoliche ventricolari sinistre	Aumentate: diametro telesistolico > 25 mm/m ² , volume telesistolico > 43 ml/m ²	Dilatazione da sovraccarico di volume ventricolare sinistro: SC probabile
Integrale di velocità/tempo nel tratto di efflusso ventricolare sinistro	Ridotto (< 15 cm)	Ridotta gettata sistolica del ventricolo sinistro
Parametri correlati con la funzione diastolica ventricolare sinistra		
Indice di volume atriale sinistro	Aumentato (volume > 34 ml/m ²)	Aumento della pressione di riempimento del ventricolo sinistro (passato o presente) Valvulopatia mitralica
Velocità dell'onda è (ecodoppler tessutale)	Ridotta (< 8 cm/s settale, < 10 cm/s laterale o < 9 cm/s in media)	Ritardato rilasciamento del ventricolo sinistro
Rapporto E/è (ecodoppler transtoracico e tessutale)	Alto (> 15)	Elevata pressione di riempimento del ventricolo sinistro
	Basso (< 8)	Normale pressione di riempimento del ventricolo sinistro
	Intermedio (8-15)	Zona grigia non diagnostica
Rapporto E/A nella zona di flusso nella mitrale	> 2: pattern restrittivo	Elevata pressione di riempimento del ventricolo sinistro Sovraccarico di volume del ventricolo sinistro
	< 1: da alterato rilasciamento	Ritardato rilasciamento del ventricolo sinistro Normale pressione di riempimento del ventricolo sinistro
	1-2: normale	Non diagnostico (può essere "pseudonormale")
Flusso nella mitrale durante la manovra di Valsalva	Cambio dal pattern "pseudonormale" ad alterato rilasciamento (con riduzione del rapporto E/A > 0,5)	Elevata pressione di riempimento del ventricolo sinistro (smascherata durante la manovra di Valsalva)
Differenza nella durata tra onda A vena polmonare – onda A flusso mitralico	> 30 ms	Elevata pressione di riempimento del ventricolo sinistro

(continua)

Tabella I (segue).

Misura	Anomalia	Significato clinico
Altri parametri		
Funzione sistolica del ventricolo destro	Ridotta TAPSE (<i>tricuspid annular plane systolic excursion</i>) < 16 mm	Ridotta contrattilità del ventricolo destro
Velocità di picco del rigurgito tricuspideale o <i>peak systolic velocity</i> (PSV)	Aumentata (> 3,4 m/s)	Aumento della pressione sistolica nel ventricolo destro
Pressione sistolica nell'arteria polmonare	Aumentata (> 50 mmHg)	Probabile ipertensione polmonare
Vena cava inferiore	Dilatata e non si collassa nell'inspirio	Aumento della pressione atriale destra Ridotta funzione del ventricolo destro, con sovraccarico di volume Possibile ipertensione polmonare
Pericardio	Versamento, emopericardio, calcificazioni	Considerare il tamponamento pericardico, tumori maligni, malattie sistemiche, pericarditi acute e croniche, pericardite costrittiva

10) il follow-up dello scompenso: l'ecocardiografia è spesso utilizzata nel follow-up dei pazienti con SC. La stratificazione del rischio nel paziente scompensato è un obiettivo *dinamico*, che dipende sostanzialmente dall'effetto della terapia sul rimodellamento e la funzione ventricolare. È pertanto necessario programmare rivalutazioni periodiche dei pazienti in corso di terapia per un'eventuale riclassificazione del rischio

L'ecocardiografia ha ulteriori ruoli (eco-stress per valutare la riserva contrattile e la funzione diastolica sotto sforzo, ecocardiografia per l'impianto di dispositivi), che sono di stretta pertinenza specialistica ed esulano dagli scopi di questa rassegna.

Bibliografia

- Mele D. *L'ecocardiografia nella valutazione dei pazienti con scompenso cardiaco*. G Ital Cardiol 2016;17:24-40.
- Temporelli PL, Cioffi G, Dini FL, et al. *Ruolo dell'ecocardiografia nella personalizzazione del follow-up dello scompenso cardiaco cronico nel paziente ambulatoriale*. G Ital Cardiol 2010;11(5 Suppl 2):24S-32S.
- Marwick TH. *The role of echocardiography in heart failure*. J Nucl Med 2015;56:31S-38S.
- Pinamonti B. *Contributo dell'ecocardiografia alla diagnosi eziologica nel paziente con scompenso cardiaco cronico*. Ital Heart J 2000;1(Suppl):1311-6.
- ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J 2012;33:1787-847.

9. Approfondimenti. La resincronizzazione cardiaca: cosa è e quando effettuarla?

In corso di SC possono essere presenti, in vario grado, anomalie del sistema di conduzione e tra queste, principalmente, il blocco di branca sinistra (BBS), che nei pazienti in classe funzionale NYHA III e IV compare in circa il 30% dei casi e può determinare un incremento della mortalità correlato alla sua ampiezza ¹.

- QRS < 120 ms pari a circa il 20%
- QRS tra 120-160 ms pari a circa il 36%
- QRS > 160 ms pari a circa il 58%

Il BBS può determinare un'asinchronia di contrazione tra i due ventricoli (dissinchronia interventricolare) e del ventricolo sinistro (dissinchronia intraventricolare).

La resincronizzazione cardiaca (CRT) ha lo scopo di ridurre la dissinchronia inter- e intraventricolare attraverso la stimolazione sincrona dei ventricoli, migliorando la performance sistolica, permettendo una più coordinata contrazione del ventricolo destro e sinistro, così come del setto e della parete libera del ventricolo sinistro, senza incrementare il consumo di ossigeno.

Esistono due tipi di dispositivi impiantabili per il trattamento dell'insufficienza cardiaca:

- pacemaker CRT;
- pacemaker CRT combinato a terapia di defibrillazione.

Entrambi aiutano a coordinare l'attività di pompaggio e a migliorare il flusso ematico, oltre che a regolare una frequenza cardiaca eccessivamente bassa. Il pacemaker CRT combinato a terapia di defibrillazione (CRT-D) consente inoltre di rilevare e correggere ritmi cardiaci pericolosamente accelerati, un rischio a cui possono andare incontro gli individui che hanno subito lesioni del miocardio.

Indicazioni alla CRT

L'evidenza alla CRT è forte ^{2,3}
(IA o IIa, livello A o B)

- CRT è raccomandato nei pazienti sintomatici con SC in ritmo sinusale con una durata del

QRS \geq 150 msec e BBS e con FEVS \leq 35%, nonostante terapia medica ottimale, al fine di migliorare i sintomi e ridurre la morbilità e la mortalità.

- CRT è raccomandato nei pazienti sintomatici con SC in ritmo sinusale con una durata del QRS tra 130-149 msec e BBS e con FEVS \leq 35% nonostante terapia medica ottimale, al fine di migliorare i sintomi e ridurre la morbilità e la mortalità.
- CRT dovrebbe essere considerato per i pazienti sintomatici con scompenso cardiaco in ritmo sinusale con una durata del QRS \geq 150 msec e senza BBS e con FEVS \leq 35%, nonostante terapia medica ottimale, al fine di migliorare i sintomi e ridurre la morbilità e la mortalità.
- CRT piuttosto che stimolazione ventricolare è raccomandato nei pazienti con ridotta FE indipendentemente dalla classe NYHA che hanno un'indicazione per stimolazione ventricolare e blocco AV di alto grado, al fine di ridurre la morbilità. Questo include i pazienti con fibrillazione atriale.
- CRT dovrebbe essere considerata per pazienti con FEVS \leq 35% in classe NYHA III-IV nonostante terapia medica ottimale, al fine di migliorare i sintomi e ridurre la morbilità e la mortalità, se sono in fibrillazione atriale e hanno una durata del QRS \geq 130 msec, posto che sia in atto una strategia per garantire la cattura bi-ventricolare o ci si aspetta che il paziente torni a ritmo sinusale.

L'evidenza alla CRT è meno forte
(IIb, livelli B o C)

- CRT è raccomandato nei pazienti sintomatici con SC in ritmo sinusale con una durata del QRS di 130-149 msec e senza BBS e con FEVS \leq 35% nonostante terapia medica ottimale, al fine di migliorare i sintomi e ridurre la morbilità e la mortalità.
- i pazienti con ridotta FE che hanno ricevu-

to un pacemaker convenzionale o un ICD e successivamente sviluppano peggioramento dello scompenso nonostante terapia medica ottimale e i pazienti che hanno un'alta percentuale di stimolazione ventricolare possono essere considerati per il passaggio a CRT.

L'evidenza indica una controindicazione alla CRT

- Nei pazienti con una durata del QRS < 130 msec.

Si calcola che circa il 30% dei pazienti sia non responder al trattamento ⁴.

Bibliografia

- ¹ Shamin W, Francis DP, Yousufuddin M, et al. Intra-ventricular conduction delay: a prognostic marker in chronic heart failure. *Int J Cardiol* 1999;70:171-8.
- ² Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, et al. *Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy*. *Eur Heart J* 2013;34:2281-329.
- ³ *ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure*. *Eur Heart J* 2016;37:2129-200.
- ⁴ Bertini M, Höke U, van Bommel RJ, et al. *Impact of clinical and echocardiographic response to cardiac resynchronization therapy on longterm survival*. *J Cardiovasc Imaging* 2013;14:774-81.

10. Impostare e gestire la terapia del paziente con scompenso cardiaco

Recenti acquisizioni fisiopatologiche, implicazioni terapeutiche e i nuovi farmaci

Nel mondo reale la prognosi dei pazienti con scompenso cardiaco cronico (SCC) rimane infausta: i tassi di mortalità e riospedalizzazioni per scompenso, riportati nel recente registro della Società Europea di Cardiologia, sono pari al 14,5% a un anno.

Gli obiettivi del trattamento nello SCC sono: rallentare la progressione della malattia, ridurre la mortalità, migliorare i sintomi e la qualità di vita. Dopo l'affermarsi dell'ipotesi neuroormonale negli anni '80 del secolo scorso, i grandi trial del successivo ventennio hanno stabilito gli effetti benefici sulla mortalità e morbilità delle classi di farmaci in grado di antagonizzare il sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS), ovvero ACE-inibitori, bloccanti del recettore 1 dell'angiotensina II (ARB) e antagonisti del recettore mineralocorticoide (MRA), e il sistema nervoso adrenergico, ovvero i betabloccanti. Per contro non erano finora emersi risultati positivi nello sviluppo di farmaci mirati alla stimolazione di una via fisiologica compensatoria, il sistema dei peptidi natriuretici ad azione vasodilatante, diuretica, natriuretica e antiproliferativa.

Dalla ricerca nell'ultimo decennio, che ha esplorato gli ulteriori spazi di miglioramento connessi a un più completo antagonismo dei meccanismi neuroormonali, sono venuti ad ampliare l'armamentario terapeutico per pazienti ambulatoriali con SCC e ridotta funzione di pompa, due farmaci, sacubitril/valsartan, che si propone come bloccante del sistema RAAS in sostituzione allo standard terapeutico ACE-inibitore, e ivabradina, mirato al controllo della frequenza cardiaca, in aggiunta o sostituzione all'altro standard terapeutico beta-bloccante.

La MG andrà quindi a confrontarsi sempre di più

con questi farmaci, al momento ancora prevalentemente gestiti dallo specialista, ma incorporati nelle più recenti linee guida sullo SCC della Società Europea di Cardiologia ¹.

Il nuovo PARADIGMA nel trattamento dello SC

Sacubitril/Valsartan (LCZ696) è il primo farmaco di una nuova classe, gli ARNI (*Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitors*), che si indirizza simultaneamente a due meccanismi patogenetici, con effetti deleteri sulla progressione della sindrome (Fig. 1), l'attivazione del sistema RAAS e la ridotta sensibilità all'azione controregolatrice dei peptidi natriuretici, e ha dimostrato di migliorare la prognosi dei pazienti con SCC in terapia medica ottimizzata ². L'inibizione della neprilisin è il primo nuovo meccanismo d'azione che porta alla riduzione della mortalità totale nei pazienti con SCC e disfunzione sistolica, da quando l'antialdosteronico spironolattone si dimostrò efficace nel trial RALES nel 1999.

Sacubitril/valsartan (LCZ696), complesso 1:1 dell'ARB valsartan e sacubitril, realizza un duplice blocco dell'asse renina-angiotensina, accoppiando all'antagonismo recettoriale dell'angiotensina II, l'inibizione della neprilisin. Questo approccio terapeutico sfrutta i meccanismi compensatori endogeni attraverso l'incremento, per ridotta degradazione da parte di questa endopeptidasi neutra dei livelli di peptidi natriuretici, preservandone quindi l'azione vasodilatante, diuretica, natriuretica e antiproliferativa. Il razionale della combinazione sta nel raggiungere un doppio blocco neuroormonale, senza aumento del rischio di angioedema, poiché diversamente dagli ACE-inibitori, gli ARB

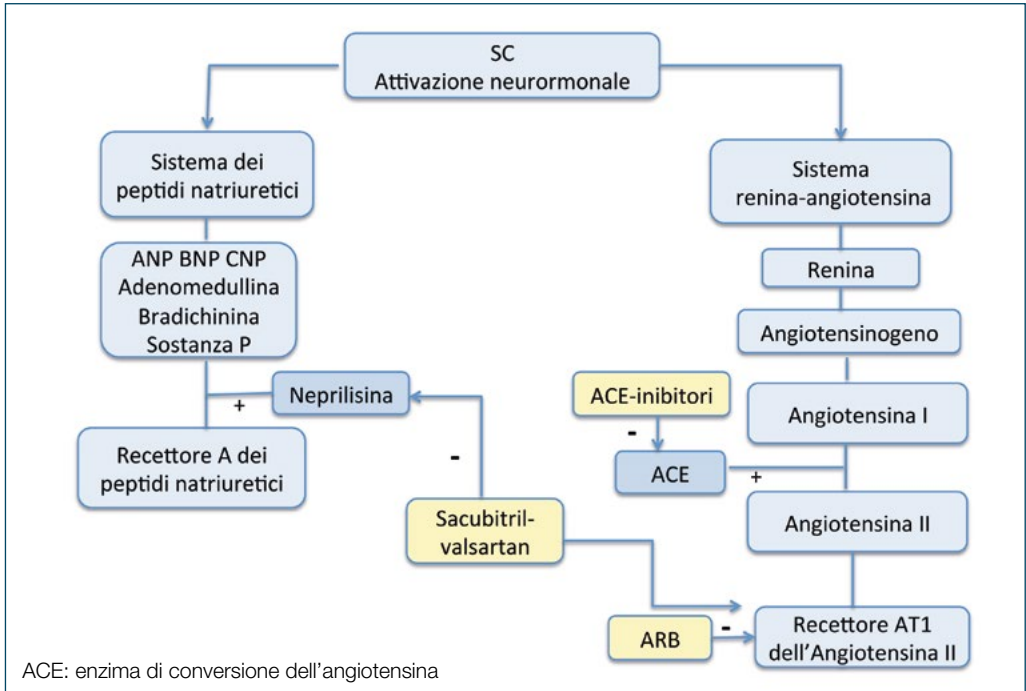


FIGURA 1.

Meccanismi dell'inibizione combinata della neprilisina e dell'angiotensina II.

come valsartan agiscono a valle del catabolismo della bradichinina.

Nei pazienti con SCC l'assunzione di sacubitril-valsartan riduce le concentrazioni del frammento inattivo aminoterminale del propeptide natriuretico (NT-proBNP), ma aumenta quelle di BNP, a conferma di una ridotta degradazione dell'ormone attivo.

Lo studio PARADIGM-HF ³, che ha sancito la superiorità di sacubitril-valsartan, è stato progettato per confrontare LCZ696 con lo standard terapeutico, l'ACE-inibitore enalapril, nel trattamento dei pazienti con SCC sintomatico lieve-moderato a frazione di eiezione (FE) ridotta.

I pazienti arruolati nel PARADIGM-HF erano prevalentemente in classe NYHA II (70%) e III (24%), e avevano una FE ≤ 35% (criterio modificato nel corso del trial dall'iniziale limite di 40%). Il criterio aggiuntivo per l'inclusione di livelli plasmatici di peptidi natriuretici elevati (BNP ≥ 150 pg/mL or NT-proBNP ≥ 600 pg/mL) mirava a oggettivare con la presenza di congestione la soggettività della classe funzionale. I pazienti dovevano es-

sere in terapia medica ottimizzata: oltre 90% assumevano betabloccanti e oltre 50% antagonisti del recettore mineralocorticoide, tutti dovevano assumere almeno 50% della dose target di ACE-inibitore.

I criteri di esclusione maggiori riflettevano l'esperienza con gli ACE-inibitori: ipotensione sintomatica, insufficienza renale severa e iperpotassiemia. La peculiarità dello studio è stata la lunga fase di pretrattamento (fino a 10 settimane), volta a verificare la tollerabilità, in singolo cieco, dell'inibizione del RAAS, dapprima con enalapril 10 mg b.i.d per due settimane e quindi, in assenza di importanti effetti collaterali, dopo sospensione dell'enalapril con LCZ696 per 4-6 settimane, alla dose iniziale di 100 mg titolabile, fino al massimo di 200 mg x 2, dose equivalente a 320 mg di valsartan. Circa 20% dei pazienti eleggibili dopo la fase I non è stato randomizzato per effetti collaterali inaccettabili. I pazienti che avevano tollerato entrambe le molecole venivano randomizzati, dopo un periodo di wash out di 36 ore, al trattamento in doppio cieco

e seguiti ogni 2-8 settimane per i primi 4 mesi e poi ogni 4 mesi fino al termine dello studio. All'arruolamento, i valori medi della pressione arteriosa erano 121-122 mmHg e della frequenza cardiaca 72-73 b/min.

Le dosi medie raggiunte durante il trattamento randomizzato furono 18,9 mg/die, paragonabili con i dosaggi raggiunti nel SOLVD e nel CONSENSUS, nel gruppo enalapril e 375 mg/die nel gruppo sacubitril-valsartan.

Sacubitril-valsartan è risultato significativamente superiore all'enalapril nel ridurre l'end point primario, la combinazione di morte CV e ospedalizzazioni per scompenso (21,8% vs 26,5%), la mortalità totale (17% vs 19,8%), la mortalità CV (13% vs 19,5%) e le ospedalizzazioni per scompenso (12,8% vs 15,6%). Inoltre gli effetti positivi sono stati osservati in analoga misura sulla mortalità per progressione dello scompenso e la morte improvvisa, rispettivamente -21% e -20% con sacubitril-valsartan, rispetto a enalapril. La riduzione del rischio durante la fase di trattamento randomizzato è stata molto precoce, già evidente nel primo mese. Nel PARADIGM HF, il numero di pazienti da trattare in 2 anni per prevenire un evento è stato 21 per l'end point, combinato e 32 per la morte CV.

Sacubitril-valsartan ha inoltre ridotto in misura maggiore rispetto a valsartan i livelli dei biomarcatori di danno miocardico, le troponine cadiche, e di stress parietale, NT-proBNP.

Nel PARADIGM-HF gli eventi avversi più comuni sono stati quelli tipici degli antagonisti del RAAS: ipotensione sintomatica, più frequente nel gruppo sacubitril-valsartan (14% vs 9,2%), e incrementi della creatinemia, iperkaliemia e tosse, più comuni nel gruppo enalapril. Meno pazienti in sacubitril-valsartan rispetto a enalapril hanno sospeso il trattamento per disfunzione renale (0,7% vs 1,4%), suggerendo che il farmaco potrebbe essere indicato in pazienti intolleranti ad ACE-I o ARB per lo sviluppo di disfunzione renale, purché non secondaria a ipotensione.

L'incidenza di angioedema durante il trattamento in doppio cieco è risultata complessivamente bassa e sovrapponibile nei due bracci (19 vs 10 casi).

Implicazioni cliniche dello studio PARADIGM-HF

I risultati del PARADIGM-HF hanno generato molto entusiasmo, perché rappresentano la pri-

ma reale novità di vasta portata nel trattamento dello SCC da disfunzione sistolica da quasi 20 anni.

Il paziente che può trarre maggior beneficio dalla sostituzione di enalapril con sacubitril-valsartan è un paziente ambulatoriale stabile in trattamento medico ottimizzato, con modesta sintomatologia residua e potenziale indicazione all'intensificazione della terapia, per persistente importante disfunzione sistolica del ventricolo sinistro ed elevazione dei peptidi natriuretici.

Diversi sono i punti critici per la generalizzabilità dei risultati del PARADIGM.

Nonostante l'ampio range d'inclusione, l'età media dei pazienti è risultata di 64 anni, come nei trial del ventennio precedente. In termini di incremento della sopravvivenza è stato stimato che passando da enalapril a sacubitril-valsartan, un paziente medio di 55 anni potrebbe guadagnare 1,4 anni di vita e un 65enne 1,3. La differenza di età media di oltre una decade rispetto ai pazienti con SCC nel mondo reale e la maggior tollerabilità alle terapie, rispetto a quanto osservato nella comune pratica clinica, lasciano pensare che l'estrapolazione dei risultati nella pratica clinica quotidiana può essere automatica. Un'analisi pre-specificata del PARADIGM-HF suggeriva che, a fronte di una scontata maggiore incidenza di tutti gli end point al crescere dell'età, i pazienti ultrasessantacinquenni non abbiano avuto la stessa ottimale risposta, con un rapporto di rischio non significativo a favore di LCZ696 ⁴.

La minima proporzione di pazienti con scompenso avanzato (meno dell'1% erano in classe NYHA IV) non permette di estendere a questa popolazione, che spesso presenta bassi valori pressori in cronico e una generale minore tollerabilità ai trattamenti, i risultati dello studio.

La selezione basata sui livelli di peptidi natriuretici trova un razionale nell'ipotesi che pazienti con bassi valori di PN possano non beneficiare nella stessa misura dell'effetto inibitorio della neprilisina, rispetto a coloro che hanno un sistema dei peptidi natriuretici attivato, ma rappresenta un limite alla generalizzabilità dei risultati. Inoltre non vi sono prove convincenti nei pazienti con frazione di eiezione fra 35 e 40%, per la modifica durante il trial del valore soglia per l'inclusione.

Nell'ambito degli standard terapeutici per lo SCC è importante ricordare che il profilo dose-risposta differisce fra betabloccanti, che otten-

gono i massimi effetti su mortalità e morbilità alle dosi target, e ACE-inibitori, per i quali il miglioramento della sopravvivenza è stato dimostrato anche a basse dosi e la riduzione delle ospedalizzazioni solo a dosi elevate. Al momento il profilo dose-risposta di sacubitril-valsartan non è chiaro, per cui è indicato tentare di raggiungere i dosaggi target, che nel PARADIGM-HF erano circa il doppio di quanto usualmente raggiunto nella pratica clinica.

Gestione del trattamento con sacubitril-valsartan

La trasferibilità nella pratica clinica di un trial con così prolungata titolazione e stretto monitoraggio richiederà necessariamente una stretta interazione con lo specialista ⁵.

La Figura 2 descrive le modalità per la selezione dei pazienti e l'implementazione del farmaco. Sacubitril-valsartan deve essere utilizzato in so-

stituzione dell'ACE-inibitore, per cui per minimizzare il rischio di angioedema è cruciale un periodo di wash-out di almeno 36 ore.

Sacubitril-valsartan è controindicato nei pazienti con disfunzione epatica severa. Nei pazienti con disfunzione renale severa (filtrato glomerulare < 30 mL/min/1,73 m²), disfunzione epatica moderata o che assumono solo basse dosi di ACE-inibitori o ARB, la dose iniziale dovrebbe essere 50 mg b.i.d., e poi andrebbe raddoppiata dopo 2-4 settimane.

I parametri da monitorare nel follow-up sono segni di angioedema, che impongono la sospensione del farmaco, pressione arteriosa, creatinemia e potassiemia, le cui variazioni possono richiedere aggiustamenti posologici.

Nonostante la pressione sistolica basale media (121-122 mmHg) fosse relativamente elevata per una popolazione con SCC (in relazione al fat-

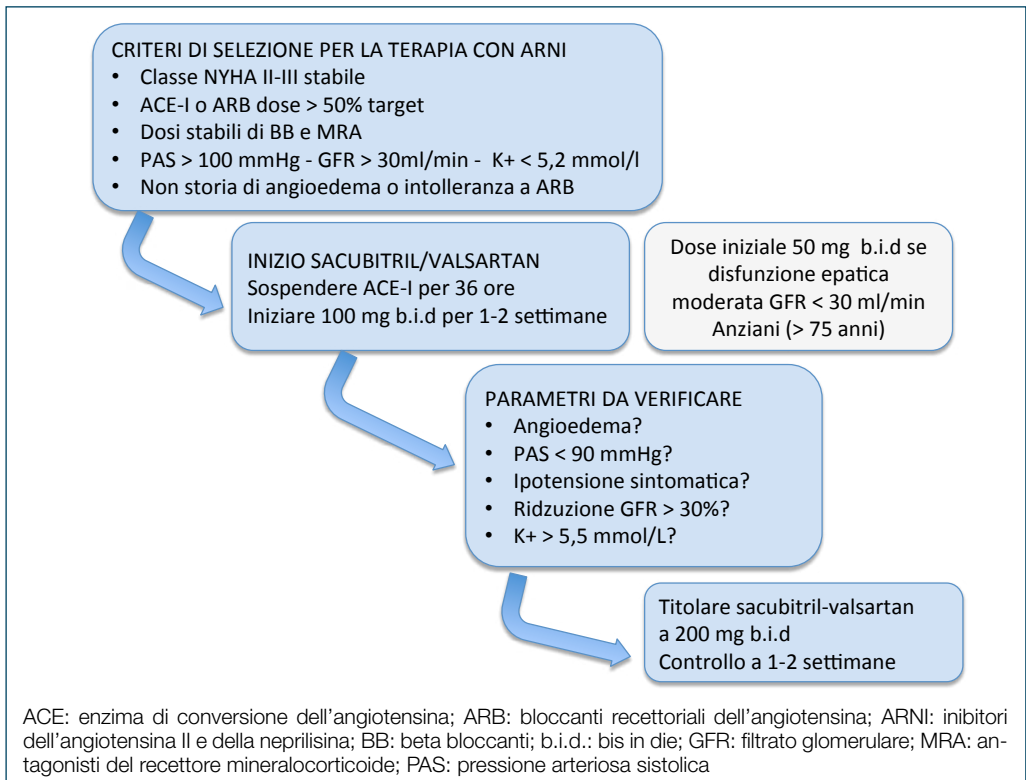


FIGURA 2.

Gestione del trattamento con sacubitril-valsartan.

to che erano esclusi dall'arruolamento pazienti con pressione < 95-100 mmHg), l'incidenza di ipotensione nei trattati con sacubitril-valsartan è stata quasi il 15%, suggerendo che un'adeguata e cauta titolazione sia critica. Se il paziente non tollera l'incremento fino alle dosi target per ipotensione è opportuno cercare di sospendere o ridurre altri farmaci ad azione ipotensiva.

D'interesse pratico è il rilievo che sacubitril inibisce due trasportatori di membrana negli epatociti, che controllano la clearance epatica di molti farmaci tra i quali furosemide, dimezzandone il picco di concentrazione, e atorvastatina del quale aumenta la concentrazione.

Studi di costo-efficacia hanno documentato che nell'orizzonte temporale e nella tipologia di popolazione del trial PARADIGM (circa due anni) sacubitril-valsartan possa essere economicamente vantaggioso, per effetto delle ridotte ospedalizzazioni, con un impatto economico del passaggio da enalapril stimato in una riduzione di 1043 USD per paziente per anno.

La frequenza cardiaca come target terapeutico nello SCC

La frequenza cardiaca è un determinante del consumo miocardico di ossigeno, del flusso coronarico e dell'adattamento della portata cardiaca alle esigenze metaboliche dell'intero organismo. Una frequenza cardiaca elevata correla con alterazioni del metabolismo energetico, difetti nella produzione di adenosintrifosfato ATP e nella funzione mitocondriale. Elevati valori di frequenza cardiaca sono associati a un maggior rischio di sviluppare SC e ad aumento della mortalità nella sindrome conclamata, e a più frequenti riammissioni precoci nei pazienti dimessi dopo un episodio di scompenso acuto. Una frequenza cardiaca elevata rappresenta quindi nel contempo un biomarcatore della gravità dello scompenso e un target terapeutico.

La riduzione della frequenza cardiaca può essere ottenuta con varie classi di farmaci, come betabloccanti, calcioantagonisti non diidropiridinici, digitale, amiodarone. Solo i betabloccanti hanno documentato un impatto sulla mortalità ed è importante rilevare come i benefici del trattamento betabloccante siano correlati non tanto al dosaggio raggiunto, quanto al valore di frequenza cardiaca ottenuto⁶. In questo senso effetti collaterali comuni a questa classe di farmaci come

l'ipotensione, l'astenia e i disturbi di conduzione atrioventricolare, possono rappresentare ostacoli al pieno raggiungimento dei target terapeutici. Nei pazienti ambulatoriali con SC cronico e frazione d'eiezione < 45%, analizzati nell'ESC Heart Failure Long-term Registry⁷, a fronte di un tasso di prescrizione del 92,7%, i betabloccanti erano sottodosati in quattro quinti dei casi, e oltre un terzo dei pazienti aveva una frequenza cardiaca a riposo > 75 b/min.

Ruolo di ivabradina nei pazienti con SCC

Nei soggetti intolleranti o con difficoltà all'incremento posologico del betabloccante e in ritmo sinusale, l'utilizzo di ivabradina, farmaco bradicardizzante puro, per il controllo della frequenza cardiaca rappresenta un'utile alternativa terapeutica, alla luce della riduzione degli eventi ottenuta nello studio SHIFT⁸.

Ivabradina determina una riduzione della frequenza cardiaca, inibendo selettivamente la corrente pacemaker *I_f* ("funny") del miocardio differenziato a livello del nodo seno atriale, che ne controlla la depolarizzazione spontanea, senza effetti sui tempi di conduzione intra-atriale, atrioventricolare o intraventricolare, né sulla ripolarizzazione ventricolare. Ivabradina pertanto non riduce la frequenza cardiaca in presenza di fibrillazione atriale.

Ivabradina è quindi un farmaco bradicardizzante puro, che consente di controllare la frequenza cardiaca nei pazienti in ritmo sinusale senza gli effetti collaterali, quali ipotensione e astenia, o le controindicazioni che limitano l'utilizzo e la titolazione di dose dei betabloccanti.

Lo studio SHIFT⁸ ha specificamente indagato gli effetti di ivabradina sugli esiti CV, i sintomi e la qualità di vita in 6505 pazienti con SCC sintomatico (classe NYHA II-III nel 99%), da disfunzione sistolica di qualunque eziologia (frazione di eiezione del ventricolo sinistro ≤ 35%) e con frequenza cardiaca a riposo ≥ 70 b/min, in aggiunta ad una terapia farmacologica ottimizzata (89% assumeva betabloccanti e 91% inibitori del sistema renina angiotensina), secondo le raccomandazioni delle linee guida.

L'età media era 60,4 ± 11,4 anni e la frequenza cardiaca media all'arruolamento era 80 ± 10 b/min. L'eziologia dello SCC era ischemica nel 68% dei pazienti e 56% aveva una storia di pre-

gresso infarto miocardico. Solo 26% dei pazienti raggiungeva la dose target di betabloccante e poco più di metà raggiungeva almeno il 50% della dose target. Ivabradina era somministrata alla dose di 5 mg b.i.d, ridotta a 2,5 mg b.i.d per pazienti oltre i 75 anni, e titolata fino a 7,5 mg b.id.

Nel gruppo trattato con ivabradina, a un dosaggio medio raggiunto di $6,5 \pm 1,6$ mg, dopo 4 settimane la frequenza cardiaca si era ridotta di $15,4 \pm 10,7$ b/min.

L'end point primario dello studio, la combinazione di morti CV e ospedalizzazioni per SC, è stato raggiunto da 24% dei pazienti nel gruppo ivabradina e 29% nel gruppo placebo a un follow-up mediano di 23 mesi, con un rischio relativo pari a -18%. Questo risultato era legato prevalentemente alla riduzione delle ospedalizzazioni per SC (-26%) soprattutto per i ricoveri ripetuti per riacutizzazione, ma anche della mortalità specifica per SC (-26%). Inoltre nei 4150 pazienti con

frequenza cardiaca basale ≥ 75 b/min, ivabradina era associata a una significativa riduzione del rischio assoluto di mortalità per tutte le cause di quasi 3%.

Ivabradina ha dimostrato un buon profilo di tollerabilità: in un totale di 45.000 pazienti arruolati negli studi clinici con ivabradina, gli eventi avversi più spesso riportati sono stati la bradicardia, entro certi limiti effetto ricercato dell'uso del farmaco, i fosfeni e la fibrillazione atriale.

L'incidenza assoluta di bradicardia, peraltro dose dipendente, è stata 3,3 e 0,5% per la bradicardia severa (< 40 b/min). Rispetto ai betabloccanti l'effetto bradicardizzante di ivabradina è frequenza-dipendente, e pertanto attenuato in pazienti con frequenza più bassa. Comunque per valori 70 b/min a riposo è controindicato iniziare il farmaco, ed è necessario ridurre la dose o sospendere ivabradina se la frequenza cardiaca durante il trattamento è persistentemente inferiore a 50 b/min.

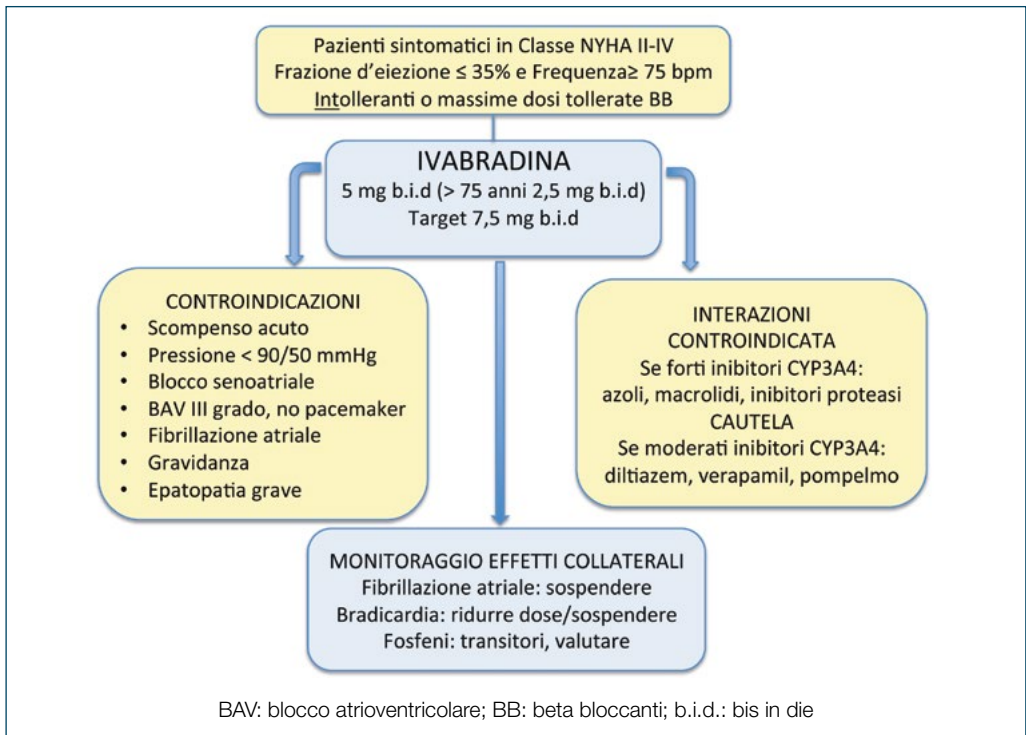


FIGURA 3.
Gestione del trattamento con ivabradina.

I disturbi visivi, riportati nel 14,5% dei pazienti alle dosi raccomandate nei trial clinici, sono legati all'inibizione parziale dei canali *If* presenti nel tessuto retinico e si manifestano come fosfeni, soprattutto per variazioni improvvise di luce, come durante la guida notturna. L'incidenza dei fosfeni è dose dipendente, massima nei primi due mesi e tende a risoluzione spontanea con il proseguo del trattamento.

Poiché il rallentamento della frequenza cardiaca determina un prolungamento dell'intervallo QT, esiste un rischio d'interazione con farmaci che provocano effetti analoghi.

Infine non trascurabile, e particolarmente rilevante per l'effetto sinergico negativo sulla prognosi dei pazienti con SCC, è il rischio di insorgenza di fibrillazione atriale: una recente metanalisi su oltre 21.000 pazienti ha evidenziato che l'uso di ivabradina si associa a un incremento del rischio

di fibrillazione atriale del 15% in un follow-up medio di circa 1,5 anni, con un NNH (*number needed to harm*) pari a 208⁹.

A seguito dei risultati dello SHIFT, ivabradina è stata approvata in Europa dal 2012 e negli Stati Uniti dal 2015 per l'indicazione insufficienza cardiaca cronica con disfunzione sistolica in classe NYHA da II a IV, in pazienti con ritmo sinusale e frequenza cardiaca superiore a 75 b/min, in associazione con la terapia convenzionale che include il trattamento con un beta-bloccante o nel caso in cui la terapia con un beta-bloccante sia controindicata o non tollerata (Fig. 3).

Il farmaco deve essere iniziato dopo aver escluso ipotensione severa, bradiaritmie, disfunzione epatica grave e trattamento con farmaci interferenti in grado di prolungare l'intervallo QT e dopo aver verificato che la frequenza cardiaca a riposo sia superiore a 70-75 b/min.

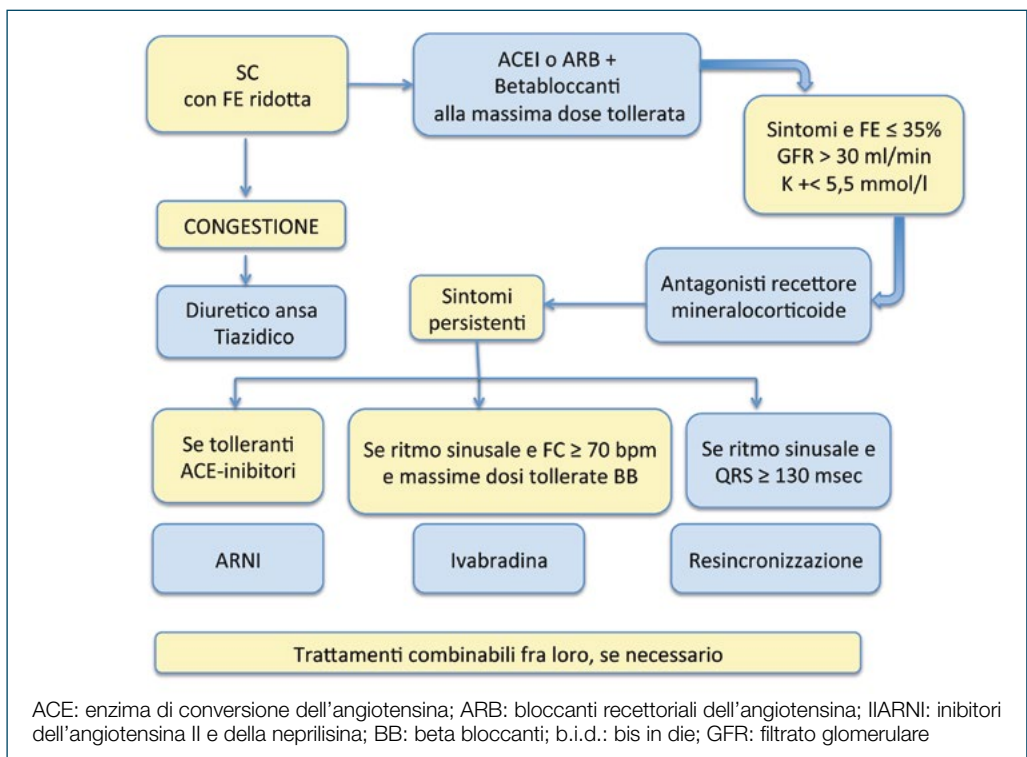


FIGURA 4.

Algoritmo terapeutico secondo le raccomandazioni delle linee guida della Società Europea di Cardiologia (da Ponikowski et al., 2016, mod.)¹.

La dose iniziale standard è 5 mg b.i.d., eccetto che nei pazienti più anziani, nei quali è opportuno partire con 2,5 mg b.i.d., mentre la dose target di mantenimento è 7,5 mg b.i.d, da raggiungere dopo un paio di settimane, monitorando la frequenza cardiaca e il ritmo.

Se ivabradina può rappresentare una soluzione preziosa quando l'impiego o il raggiungimento di dosi adeguate di betabloccanti rimane difficile, il reale spazio terapeutico nel paziente ambulatoriale per un suo impiego aggiuntivo, mirato a ottenere il raggiungimento della frequenza cardiaca target, sembra relativamente ristretto. Studi osservazionali riportano come, dopo ripetuti tentativi di ottimizzare il dosaggio del betabloccante in una fase di stabilità, circa 10% dei pazienti con SCC sintomatico a ridotta frazione d'eiezione sia ancora candidabile a ivabradina ¹⁰.

Conclusioni

Malgrado i grandi progressi della ricerca clinica nella terapia dello SC, la prognosi in molti casi rimane complicata e soprattutto le numerose ospedalizzazioni continuano a pesare significativamente sulla qualità di vita dei pazienti e sul nostro sistema sanitario. In questa fase di riforme regionali, dobbiamo cogliere l'opportunità di far crescere la rete integrata dello SC, dall'ospedale al territorio, in un modello di collaborazione multidisciplinare che vede il MMG protagonista della gestione del paziente nella fase di stabilità clinica, supportato dal cardiologo e dagli ambulatori dello SC. Uno degli obiettivi della presa in carico del paziente deve essere, in modo più sistematico e incisivo del passato, la sistematica ottimizzazione delle terapie validate e l'identificazione dei potenziali candidati ai nuovi trattamenti per lo SC, come delineato dalle più recenti linee guida (Fig. 4) ¹.

Bibliografia

- ¹ Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016;37:2129-200.
- ² Hubers SA, Brown NJ. Combined angiotensin receptor antagonist and neprilysin inhibition. *Circulation* 2016;133:1115-24.
- ³ McMurray JJV, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:993-1004.
- ⁴ Jhund PS, Fu M, Bayram E, et al. PARADIGM-HF investigators and committees. Efficacy and safety of LCZ696 (sacubitril-valsartan) according to age: insights from PARADIGM-HF. *Eur Heart J* 2015;36:2576-84.
- ⁵ Jhund PS, McMurray JJV. The neprilysin pathway in heart failure: a review and guide on the use of sacubitril/valsartan. *Heart* 2016;102:1342-7.
- ⁶ McAlister FA, Wiebe N, Ezekowitz JA, et al. Meta-analysis: beta-blocker dose, heart rate reduction, and death in patients with heart failure. *Ann Intern Med* 2009;150:784-94.
- ⁷ Maggioni AP, Anker SD, Dahlstrom U, et al.; Heart Failure Association of the ESC. Are hospitalized or ambulatory patients with heart failure treated in accordance with European Society of Cardiology guidelines? Evidence from 12,440 patients of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail* 2013;15:1173-84.
- ⁸ Swedberg K, Komajda M, Böhm M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010;376:875-85.
- ⁹ Martin RI, Pogoryelova O, Koref MS, et al. Atrial fibrillation associated with ivabradine treatment: meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart* 2014;100:1506-10.
- ¹⁰ Dierckx R, Cleland JG, Parsons S, et al. Prescribing patterns to optimize heart rate: analysis of 1000 consecutive outpatient appointments to a single heart failure clinic over a 6-month period. *JACC Heart Fail* 2015;3:224-3.

