- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Sun, 06 Jul 2025, 00:41:34

Il trattamento con farmaci ad azione inotropa positiva nella gestione del paziente con scompenso cardiaco cronico con frequenti instabilizzazioni

Maurizio Mangiavacchi, Daniela Pini, Annamaria Municinò, Bruno Andreuzzi, Edoardo Gronda

U.O. di Cardiologia Clinica e Terapia dell'Insufficienza Cardiaca, Dipartimento di Cardiologia, Istituto Clinico Humanitas, Rozzano (MI)

Key words:
Heart failure; Inotropic drugs; Levosimendan.

In patients with unstable advanced heart failure, diuretic therapy induces a series of compensatory mechanisms in the kidney, both intrinsic and mediated by the renin-angiotensin system, whose final purpose is the maintenance of sodium homeostasis. These mechanisms, however, in the presence of arterial hypotension due to low cardiac output, can lead to renal insufficiency. The dependence of glomerular filtration on the constriction of the efferent artery mediated by angiotensin II may render these patients intolerant to neurohormonal inhibition. In this condition, when decompensated heart failure with congestion and systemic hypoperfusion is present, inotropic drugs should be used. Since some of these patients cannot be weaned from inotropes, ambulatory inotropic therapy can be a "bridge" therapy to cardiac transplantation or to mechanical circulatory assist device implantation, or a permanent therapy when no other option exists. Dobutamine, alone or in association with dopamine, is the most frequently used inotropic agent; for this therapy, a permanent central venous access and a continuous infusion pump are needed, as well as frequent day-hospital admissions for the management of the infusion pump. Phosphodiesterase inhibitors are less frequently used for this purpose. Levosimendan, because of its long-lasting effect, can be administered every 3 to 4 weeks; in a series of reports as well as in our experience, levosimendan has proven effective in achieving clinical stability, and ameliorating echocardiographic data and outcome.

(G Ital Cardiol 2008; 9 (Suppl 1-9): 18S-25S)

© 2008 AIM Publishing Srl

Per la corrispondenza:
Dr. Edoardo Gronda
U.O. di Cardiologia Clinica e Terapia dell'Insufficienza Cardiaca Dipartimento di Cardiologia Istituto Clinico Humanitas Via Manzoni, 56 20089 Rozzano (MI) E-mail: edoardo.gronda@humanitas.it

L'insufficienza cardiaca è una condizione in progressivo aumento nella popolazione generale, con una incidenza di 1-2 nuovi casi per 1000 abitanti per anno[1,2] ed una prevalenza variabile tra i 3 ed i 20 casi per 1000 abitanti[3,4]; l'incidenza e la prevalenza di insufficienza cardiaca aumentano con l'età, arrivando, nella popolazione ultrasessantenne, ad una incidenza di 10-16 nuovi casi per 1000 abitanti per anno e ad una prevalenza del 9.1% nella fascia di età oltre gli 80 anni[1,5]. L'insufficienza cardiaca è gravata da un'elevata mortalità: dopo una diagnosi di insufficienza cardiaca, la mortalità ad 1 anno è pari al 20%; l'80% degli uomini e il 70% delle donne con insufficienza cardiaca ed età <65 anni ha una prognosi sfavorevole entro 8 anni[6].

L'insufficienza cardiaca acuta è tra le patologie di più frequente riscontro nella pratica dei dipartimenti d'emergenza[7] e l'insufficienza cardiaca cronica, il cui decorso è sovente complicato da episodi di instabilizzazione, è la patologia di base nella maggior parte dei casi. Un ricovero per instabilizzazione dell'insufficienza cardiaca ha un impatto negativo sulla prognosi, essendo associato ad un aumento di 2.4 volte della mortalità a 4 anni rispetto ai pazienti con insufficienza cardiaca cronica stabile[8].

È esperienza comune che i pazienti con insufficienza cardiaca con frequenti instabilizzazioni, pur rappresentando una minoranza, sono coloro che richiedono più risorse materiali e di tempo. In questi malati generalmente sono già stati posti in atto i presidi terapeutici raccomandati dalle linee guida e, nonostante questo, la malattia progredisce con una persistente instabilità: sono questi i pazienti che tendono a manifestare gli effetti indesiderati delle cure e che spesso non tollerano le dosi raccomandate dei farmaci.

Problemi connessi all'impiego dei farmaci nell'insufficienza cardiaca avanzata

Benché i diuretici siano la base del trattamento dell'insufficienza cardiaca, non sono disponibili studi clinici randomizzati controllati sulla loro efficacia. La dose di diure-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Sun, 06 Jul 2025, 00:41:34

tico dell'ansa efficace nel singolo paziente non è prevedibile *a priori*. Questo perché il nefrone si autoregola per mantenere l'omeostasi del sodio. In presenza di un incremento del carico tubulare di sodio un meccanismo di "feedback" riduce la natriuresi, al fine di preservare la clearance del sodio mantenendone il corretto bilancio. Nel paziente con scompenso cardiaco, l'incremento della natriuresi indotto dal diuretico stimola la stessa risposta autoregolatoria: il diuretico aumenta la natriuria che viene rilevata dall'apparato iuxtaglomerulare, questo stimola l'incremento della secrezione di renina, che a cascata determina l'incremento di angiotensina e aldosterone, e stimola l'increzione di catecolamine; ciò incrementa il riassorbimento di sodio a livello tubulare[9]; l'incremento del riassorbimento del sodio da parte del tubulo distale riduce l'efficacia del diuretico dell'ansa. Questo comporta, nei pazienti con malattia più avanzata, un uso crescente delle dosi di diuretico. Per limitare questa necessità può essere impiegata l'infusione continua di diuretico, che mantiene una natriuresi più costante senza picchi che stimolino in maniera acuta ed intermittente il meccanismo citato. Difatti la natriuria determinata dal diuretico dell'ansa viene contrastata dall'accentuazione dei meccanismi di ritenzione distali del nefrone. In questa parte del rene il riassorbimento di acqua e sodio è controllato principalmente dall'angiotensina II (ATII), dalla vasopressina e dall'aldosterone. Il riassorbimento può essere contrastato, in questa sede, dall'azione dei diuretici tiazidici o simili come il metolazone che agiscono sul tubulo distale e dagli antialdosteronici che agiscono sul tubulo collettore[10,11].

L'emodinamica dei pazienti affetti da insufficienza cardiaca sintomatica è caratterizzata da ipotensione arteriosa per la ridotta portata cardiaca, con riduzione del flusso renale che risulta proporzionalmente maggiore della riduzione della portata stessa[12,13].

Con l'aggravarsi dell'insufficienza cardiaca la produzione di filtrato dipende in modo progressivamente maggiore dall'incremento della frazione di filtrazione sotto l'effetto vasocostrittore dell'ATII. A fronte della ridotta perfusione renale la costrizione dell'arteriola efferente induce un sensibile aumento della pressione di filtrazione, concentrando i soluti nel sangue che arriva all'arteriola efferente ed aumentando la pressione oncotica in questa sede. Ciò determina il riassorbimento dal tubulo di acqua non legata al sodio che contribuisce all'espansione del fluido extracellulare, all'iponatriemia e quindi alla produzione di edema[10].

In queste condizioni il filtrato glomerulare è sempre più strettamente dipendente dalla costrizione dell'arteriola efferente mediata dall'ATII[14]. In presenza di ipotensione arteriosa legata alla bassa portata cardiocircolatoria l'inibizione del sistema renina-angiotensina può determinare un aggravamento dell'ipotensione che non è compensata da un adeguato incremento della portata cardiocircolatoria. L'effetto netto è la sottoperfusione del glomerulo che ne compromette la funzione sino a determinare il quadro dell'insufficienza renale acuta.

A questo meccanismo si assomma l'effetto della natriemia che costituisce l'elemento effettore della vasocostrizione esercitata dall'ATII sull'arteriola efferente[15]. La bassa concentrazione di sodio in corso di insufficienza cardiaca attenua l'azione vasocostrittiva dell'ATII, e in caso di trattamento con inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitore) o sartano la può sopprimere del tutto, comportando una severa ipotensione associata ad oligoanuria. Questo è il meccanismo più grave dell'intolleranza all'ACE-inibitore che costituisce un importante fattore prognostico negativo[16].

La caduta del filtrato glomerulare è un indicatore di mortalità più potente della bassa frazione di eiezione e della classe funzionale NYHA, a conferma della rilevanza della funzione renale come meccanismo fisiopatologico e come indicatore prognostico[17].

I betabloccanti non fanno eccezione alla regola che la grave depressione contrattile e la ridotta portata cardiaca rendono i pazienti progressivamente meno tolleranti ai farmaci ad azione neurormonale; questa intolleranza comporta una prognosi nettamente più sfavorevole a parità di classe funzionale e di riduzione della frazione di eiezione. Anche per la terapia betabloccante gli indicatori di intolleranza sono rappresentati dalla bassa pressione arteriosa sistemica e dalla disfunzione renale espressa dall'iponatriemia[18-20].

Caratteristiche dei pazienti in cui si deteriora il compenso

I pazienti in cui si deteriora il compenso presentano tipicamente elevate pressioni di riempimento ventricolare ed aumento del volume nel comparto extracellulare. Questi pazienti possono essere categorizzati da un punto di vista funzionale in pazienti con adeguata perfusione periferica (paziente "wet and warm") e pazienti con ridotta perfusione periferica (paziente "wet and cold"), caratterizzati da bassa pressione differenziale e vasocostrizione[21]. Mentre nei primi un trattamento diuretico, spesso associato a vasodilatatore, è la cura di scelta, nei secondi è necessario un approccio farmacologico più articolato. L'importante incremento delle resistenze vascolari periferiche presente in questi pazienti rende l'impiego del vasodilatatore fisiopatologicamente corretto; tuttavia questo approccio trova la sua limitazione proprio nella frequente presenza di ipotensione arteriosa che esprime la fase più avanzata ed instabile della malattia e che determina il danno d'organo e la compromissione funzionale[22]. In queste condizioni l'approccio farmacologico di scelta è la terapia con farmaci inotropi.

Caratteristiche dei farmaci inotropi

Gli inotropi di impiego nel trattamento dell'insufficienza cardiaca in fase di instabilità sono, generalmente, dopamina, dobutamina, milrinone ed enoximone; a questi si è aggiunto di recente il levosimendan (Tabella 1).

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Sun, 06 Jul 2025, 00:41:34

Tabella 1. Caratteristiche dei principali farmaci inotropi.

Farmaco	Meccanismo	Punto d'azione	Organo	Effetto finale
Dopamina	Recettori dopaminergici	Membrana cellulare	Vasi renali e mesenterici	Vasodilatazione renale e splancnica
	Recettori β_1	Membrana cellulare	Miocardio	Aumento della contrattilità
			Tessuto di conduzione	Tachicardia
	Recettori α	Membrana cellulare	Vasi periferici	Vasocostrizione periferica
Dobutamina	Recettori β_1	Membrana cellulare	Miocardio	Aumento della contrattilità
			Tessuto di conduzione	Tachicardia ±
	Recettori β_2	Membrana cellulare	Vasi periferici	Vasodilatazione
Milrinone, enoximone	Fosfodiesterasi (inibizione)	Intracellulare (↑ cAMP)	Miocardio	Aumento della contrattilità
			Vasi periferici	Vasodilatazione
Levosimendan	Legame con troponina	Intracellulare	Miocardio	Aumento della contrattilità
	Apertura canali K_{ATP}	Intracellulare	Miocardio	Cardioprotezione
			Vasi periferici	Vasodilatazione

Dopamina

La dopamina è una catecolamina endogena, caratterizzata da un effetto farmacologico dose-dipendente; a bassa dose (0.5-2 μg/kg/min) stimola i recettori dopaminergici a livello renale e mesenterico, con risultante aumento del flusso renale, potenziamento della diuresi e riduzione delle resistenze vascolari periferiche; a dosi più elevate stimola i recettori β_1-adrenergici, con incremento dell'inotropismo; a dosi ancora più elevate (>5 μg/kg/min) stimola i recettori α-adrenergici, con conseguente vasocostrizione sistemica; va tenuto presente che l'effetto sui recettori non è un effetto "tutto o nulla", ma è modulato dalla dose di farmaco: un debole effetto β_1 è presente anche a bassa dose, così come un debole effetto α-adrenergico è presente a basse dosi, ma è nascosto dall'azione dopaminergica del farmaco; questo spiega il fatto che, dal momento che la dopamina non stimola i recettori β_2-adrenergici, l'effetto del farmaco a dosi inotrope si accompagna a vasocostrizione[23,24]. Proprio questa azione divergente in base alle dosi ne limita la maneggevolezza di impiego. In effetti, l'uso tipico della dopamina nei dipartimenti di cardiologia è il suo utilizzo a dosi "renali" per sfruttare l'effetto diuretico, da sola o anche in associazione alla dobutamina[25].

Dobutamina

La dobutamina è una catecolamina di sintesi, con proprietà β-stimolanti sia sui recettori β_1 sia sui recettori β_2; il risultato è un effetto inotropo associato a vasodilatazione periferica[26,27]. L'azione β-adrenergica della dobutamina, così come quella della dopamina, è responsabile dell'effetto tachicardizzante dose-dipendente di questi inotropi. Poiché l'effetto inotropo di questa amina è mediato dalla stimolazione β-recettoriale, la sua efficacia è ridotta nei pazienti in trattamento betabloccante. Per la stessa ragione, la "down-regulation" β-recettoriale, presente nell'insufficienza cardiaca avanzata e nei trattamenti prolungati con β-adrenergici, riduce l'efficacia di questi inotropi. La dobutamina è stata associata a sporadici casi di ipereosinofilia[28] e di miocardite eosinofila[29], sospettabile su base clinica quando un deterioramento della funzione contrattile si associ ad eosinofilia ed a comparsa di prurito; l'ipereosinofilia sembra correlata al sodio bisolfito presente come conservante nella soluzione[28,29].

Milrinone ed enoximone

Sono inibitori della fosfodiesterasi III presente nei miociti cardiaci e nelle cellule muscolari lisce dei vasi; l'inibizione della fosfodiesterasi aumenta la concentrazione intracellulare di AMP ciclico attraverso l'inibizione della sua degradazione ad AMP; ne consegue attivazione della proteinchinasi A, che induce attivazione dei canali del calcio di tipo L, con aumento dell'ingresso di calcio nella cellula; il risultato finale a livello cardiaco è un aumento dell'inotropismo e un'accelerazione del rilasciamento; a livello vascolare l'aumento dell'AMP ciclico si traduce in vasodilatazione arteriosa e venosa; la vasodilatazione indotta dagli inibitori della fosfodiesterasi è più importante di quella indotta dalla dobutamina[30]. Gli inibitori della fosfodiesterasi devono essere impiegati con cautela per il rischio di ipotensione (clinicamente, la vasodilatazione prevale sull'effetto inotropo) e per l'azione pro-aritmica. In particolare l'azione vasodilatante, qualora non sia accompagnata da un adeguato incremento della performance miocardica con efficiente aumento della portata cardiaca, può compromettere la funzione del rene e peggiorare il quadro di scompenso cardiaco. Va osservato che dobutamina ed inibitori delle fosfodiesterasi agiscono su punti differenti della via metabolica dell'AMP – la dobutamina aumenta le concentrazioni di AMP ciclico stimolando i recettori β-adrenergici sulla superficie cellulare, gli inibitori della fosfodiesterasi inibendone la degradazione a livello intracellulare – e di conseguenza possono essere impiegati in combinazione. Il milrinone non è attualmente commercializzato in Italia. È segnalato che la somministrazione di enoximone si accompagna talora a piastrinopenia che impone la sospensione del farmaco[31].

Levosimendan

Il levosimendan agisce attraverso un duplice meccanismo d'azione: 1) aumenta la responsività dei miofila-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Sun, 06 Jul 2025, 00:41:34

menti al calcio, inducendo un incremento della contrattilità senza aumento delle concentrazioni intracellulari di calcio[32]; dal momento che il levosimendan non incrementa le concentrazioni intracellulari di AMP ciclico e di calcio, non si verifica un aumento del consumo di ossigeno, come avviene con altri inotropi positivi[33,34]; 2) il levosimendan apre i canali del potassio ATP-dipendenti nei miociti e nelle cellule muscolari lisce dei vasi, con un'azione di cardioprotezione, di vasodilatazione periferica e di incremento del flusso coronarico[35,36]. L'effetto finale è quello di inodilatazione, con incremento di contrattilità, riduzione di precarico e postcarico, incremento del flusso coronarico e del flusso sistemico[37]. Gli studi clinici disponibili hanno mostrato che il levosimendan è in grado di migliorare sia l'emodinamica in acuto[38,39] sia la sopravvivenza a medio termine[40-42]; questo dato non è stato tuttavia confermato in uno studio più ampio[43]. Inoltre il levosimendan, a differenza della dobutamina, a parità di incremento della diuresi, è stato in grado di indurre un significativo incremento della frazione di filtrazione glomerulare (+45% a 72 h) in pazienti con scompenso cardiaco e con importante congestione sistemica (Figura 1)[44].

Durante infusione continua, le concentrazioni plasmatiche di levosimendan raggiungono uno "steady state" dopo 4 h, con il 95-98% del farmaco legato alle proteine plasmatiche; l'emivita del farmaco è di circa 1 h; il levosimendan viene metabolizzato nel metabolita OR-1855 e nel metabolita attivo OR-1896, che possiede un'emivita di 75-80 h[45]; la lunga emivita del metabolita attivo rende ragione dell'effetto emodinamico prolungato del farmaco (7-9 giorni) dopo l'interruzione dell'infusione[46], mentre l'effetto clinico può perdurare per un periodo maggiore, da 2 a 3 settimane[47-49].

La dipendenza dall'inotropo

La dipendenza dall'inotropo non può essere determinata in base a parametri emodinamici, ma su base clinica.

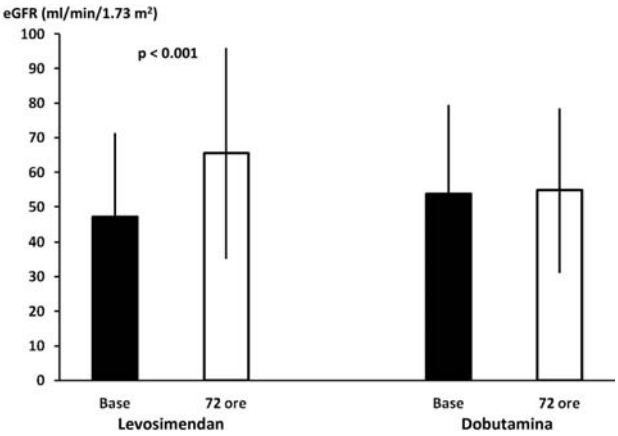

Figura 1. *Variazioni della frazione di filtrazione glomerulare (eGFR) dopo infusione di levosimendan e di dobutamina. Da Yilmaz et al.[44], modificata*

Un paziente viene definito dipendente dall'inotropo quando il tentativo di svezzamento, dopo il ripristino di un corretto stato di compenso cardiaco e l'introduzione di una terapia orale ottimale, è seguito da deterioramento clinico, che si manifesta come ipotensione sintomatica, recidiva di stato congestizio, deterioramento della funzione renale[50]. Peraltro non è consigliabile la ripetizione delle manovre di svezzamento, quali la riduzione del dosaggio dell'inotropo e/o l'eventuale adeguamento della dose di diuretico, dopo l'insuccesso di un tentativo appropriatamente condotto[51].

In questi pazienti, la terapia con inotropi diventa insostituibile ed obbligatoria, poiché l'alternativa è la progressione verso l'insufficienza cardiaca terminale con le conseguenti sofferenze. Questi pazienti sono di fatto assimilabili a coloro i quali, sebbene mantengano una terapia orale ottimizzata, presentano ripetute recidive di scompenso nonostante lo stile di vita adeguato. Nei pazienti giunti a questo stadio di insufficienza cardiaca, la terapia inotropa domiciliare può avere la funzione di terapia "ponte" al trapianto cardiaco o all'assistenza meccanica al circolo, o può essere una terapia definitiva ove queste opzioni non siano percorribili.

Quale inotropo per il trattamento a lungo termine

Dopamina

La dopamina a dosi β_1-stimolanti è penalizzata dalla vasocostrizione periferica mediata dalla concomitante stimolazione α-adrenergica. In questi pazienti può essere impiegata alle basse dosi "renali" in associazione alla dobutamina quando si voglia ottenere una migliore perfusione renale.

Dobutamina

La dobutamina è l'inotropo classicamente impiegato per il trattamento domiciliare, sia per la lunga esperienza accumulata, sia per il basso costo. Per l'infusione continua è necessario un accesso venoso centrale a permanenza e l'impiego di una pompa portatile per infusione continua. È necessario inoltre che il paziente ed i familiari siano istruiti sulla gestione del sistema di infusione; questo può essere un problema nelle fasce di pazienti culturalmente ed economicamente più deboli. La gestione del farmaco avviene generalmente con accessi periodici in day-hospital a frequenza settimanale o quindicinale, il che costituisce una limitazione per i pazienti che risiedono lontano dal centro di riferimento.

Inibitori della fosfodiesterasi

Il loro uso nella terapia infusionale a lungo termine è meno frequente. Possono essere impiegati quando si voglia privilegiare l'azione di vasodilatazione periferica. Il milrinone è penalizzato dal costo elevato e dal fatto di non essere disponibile in Italia. L'enoximone è disponibile in una soluzione altamente alcalina; nell'e-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Sun, 06 Jul 2025, 00:41:34

sperienza del nostro Centro, il suo uso nel trattamento infusionale domiciliare è stato sovente complicato dalla formazione di precipitati con occlusione della via di infusione e dalla comparsa di piastrinopenia.

Levosimendan

La lunga emivita del metabolita attivo di questo farmaco, che ne prolunga gli effetti emodinamici fino a 10 giorni dopo la fine dell'infusione, rende il levosimendan l'inotropo ideale per il trattamento infusionale intermittente a lungo termine. L'intervallo fra i trattamenti non è standardizzato; nella nostra esperienza intervalli variabili fra le 3 e le 5 settimane, personalizzati in base alle caratteristiche del singolo paziente, si sono rivelati idonei a mantenere la stabilità clinica. Per questo presupposto, nonostante si tratti di un farmaco di introduzione relativamente recente, sono disponibili alcuni studi, con casistiche limitate, che hanno valutato questo tipo di impiego. Uno di questi, in particolare, ha valutato la sopravvivenza a breve termine della terapia intermittente con levosimendan e dobutamina a confronto con la terapia intermittente con la sola dobutamina; la sopravvivenza a 45 giorni del gruppo levosimendan + dobutamina è stata del 61% contro il 6% del gruppo trattato con la sola dobutamina ($p = 0.0002$, log rank test)[48]; l'interpretazione dei risultati di questo studio è tuttavia resa difficile dalla mancanza di randomizzazione (si trattava di due serie consecutive di pazienti), dall'elevata dose di dobutamina (10 μg/kg/min) e dalla sua breve durata di infusione (48 h), che non ne configura l'uso ottimale. In un altro studio[52], 50 pazienti con insufficienza cardiaca meno avanzata sono stati randomizzati al trattamento con levosimendan ogni mese per 6 mesi o a nessun trattamento, in aggiunta alla terapia orale ottimizzata; al termine dei 6 mesi di trattamento, la mortalità del gruppo trattato è stata dell'8% contro il 32% dei controlli ($p < 0.05$). Gli studi disponibili inoltre mostrano un effetto favorevole delle infusioni ripetute sui parametri ecocardiografici[52,53], sulla riduzione del peptide natriuretico di tipo B (BNP)[47,53] e sul miglioramento della classe funzionale[47,52].

Sulla base di queste premesse, nel nostro Istituto abbiamo iniziato a trattare con infusioni periodiche di levosimendan i pazienti con insufficienza cardiaca refrattaria alla terapia farmacologica orale.

L'esperienza dell'Istituto Clinico Humanitas

Presso la nostra Unità Operativa, dedicata all'insufficienza cardiaca, abbiamo trattato con terapia infusionale periodica con levosimendan 8 pazienti (Tabella 2), con insufficienza cardiaca in classe D secondo la definizione dell'American College of Cardiology/American Heart Association, dipendenti dalla terapia con inotropi. La causa dell'insufficienza cardiaca era la cardiomiopatia dilatativa in 2 casi, la cardiopatia ischemica con deficit di pompa in 3 casi, una cardiomiopatia su base valvolare, una miocardiopatia post-chemioterapia, una cardiomiopatia associata a distrofia muscolare di Becker. L'età media alla diagnosi di insufficienza cardiaca era di 53.3 ± 13.8 anni, all'inizio del trattamento con levosimendan di 58.4 ± 12 anni; la frazione di eiezione del ventricolo sinistro era 26 ± 6.7%, 6 pazienti (75%) avevano una insufficienza mitralica di grado 3 o 4. Sette pazienti erano portatori di cardioverter-defibrillatore, in 4 casi associato a terapia di resincronizzazione cardiaca. Nel paziente con insufficienza cardiaca post-chemioterapia non era stata posta indicazione a terapia di resincronizzazione e ad impianto di cardioverter-defibrillatore. In 2 pazienti il trattamento con levosimendan era stato introdotto dopo un deterioramento del compenso durante terapia infusionale ambulatoriale con dobutamina; negli altri, la scelta del levosimendan era stata motivata dall'insufficiente risposta al trattamento con dobutamina nel corso di un ricovero per deterioramento del compenso (2 casi), da motivi logistici per impossibilità del paziente a rispettare gli accessi in day-hospital necessari per il trattamento continuo con dobutamina (3 casi), ed in un caso per la presenza di aritmie ventricolari maggiori ripetitive indotte dalla dobutamina. Il follow-up medio in trattamento con levosimendan è stato di 299.9 giorni, con un range fra 84

Tabella 2. Caratteristiche basali dei pazienti trattati con infusioni periodiche di levosimendan.

Paziente	Eziologia	ICD/ CRT-D	Età alla diagnosi (anni)	Età a inizio trattamento (anni)	FE (%)	Ritmo	Grado insufficienza mitralica	Creatinina basale (mg/dl)	eGFR basale (ml/min/ 1.73 m^2)	Sodio basale (mmol/l)	PA basale (mmHg)
1	Ischemica	ICD	66	68	30	RS	4	2.41	29	133	90/60
2	Valvolare	CRT-D	43	55	24	FA	0	1.8	42	128	115/70
3	Post-chemioterapia	–	53	53	31	RS	3	1.1	55	143	100/70
4	Ischemica	ICD	65	66	28	RS	2	1.93	37	136	100/70
5	Ischemica	CRT-D	62	70	22	FA	4	1.27	60	133	110/70
6	Cardiomiopatia dilatativa	CRT-D	45	50	18	RS	3	1.33	45	131	90/60
7	Cardiomiopatia dilatativa	CRT-D	65	69	37	RS	3	1.78	40	136	105/70
8	Malattia di Becker	ICD	28	36	18	RS	3	0.4*	–	133	110/85

CRT-D = defibrillatore impiantabile con terapia di resincronizzazione cardiaca; eGFR = frazione di filtrazione glomerulare; FA = fibrillazione atriale; FE = frazione di eiezione; ICD = cardioverter-defibrillatore impiantabile; PA = pressione arteriosa; RS = ritmo sinusale. *nel paziente 8 i bassi valori di creatinina (secondari alla malattia di Becker) hanno precluso un calcolo corretto di eGFR.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Sun, 06 Jul 2025, 00:41:34

e 687 giorni; 4 pazienti sono deceduti per insufficienza cardiaca dopo un periodo medio di trattamento di 287.5 giorni (range 115-568 giorni); gli altri 4 pazienti sono tuttora in trattamento periodico con levosimendan, con un follow-up medio in trattamento di 320.8 giorni (range 84-687 giorni). Nel corso del trattamento si sono verificati 18 ricoveri per scompenso cardiaco (2.25 ricoveri per paziente), pari a 21.4 giorni complessivi di degenza per scompenso per paziente (26.02 giornate di degenza per scompenso per paziente per anno); la maggioranza degli episodi di scompenso (10 episodi, 14.3 giornate di degenza per scompenso per paziente) si sono verificati nei primi 2 mesi di trattamento, osservandosi poi una successiva stabilizzazione clinica (Tabella 3). La libertà tra due ricoveri per scompenso è stata in media di 121.7 ± 160.9 giorni, con un intervallo libero massimo di 682 giorni. In occasione di ogni accesso ospedaliero per trattamento, ognuno della durata di 2 giorni, si è osservata una riduzione dei valori di BNP dopo l'infusione; la riduzione media è stata del 53.8% (Figura 2), da 1621.5 ± 870.1 a 748.8 ± 442.4 pg/ml ($p < 0.001$, *Wilcoxon matched-pairs signed-ranks test*); un esempio dell'andamento del BNP in un singolo paziente è illustrato nella Figura 3, nella quale i valori di BNP durante trattamento

Tabella 3. Ricoveri nei pazienti trattati con levosimendan.

	Ricoveri totali	Ricoveri per trattamento	Ricoveri per scompenso	Ricoveri per scompenso primi 2 mesi	Ricoveri per scompenso >2 mesi
N.	102	84	18	10	8
N./paziente	12.75	1.5	2.25	1.25	1
Giornate complessive	371	200	171	114	57
Giornate per paziente	46.38	25.0	21.38	14.25	7.13

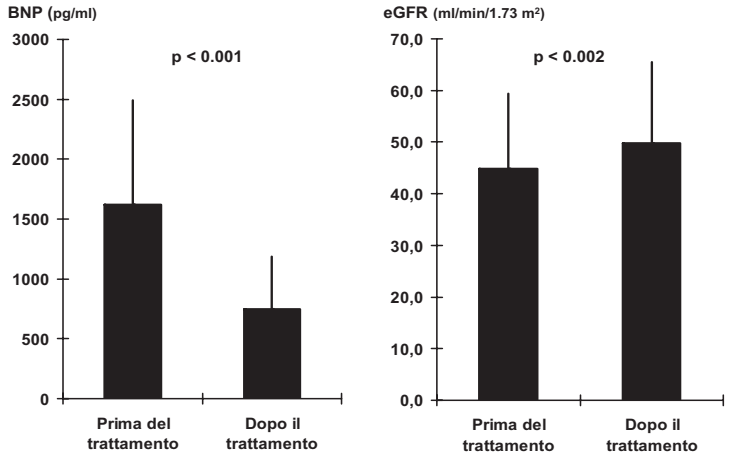

Figura 2. *Valori medi (± DS) del peptide natriuretico di tipo B (BNP) e della frazione di filtrazione glomerulare (eGFR) prima e dopo trattamento con levosimendan.*

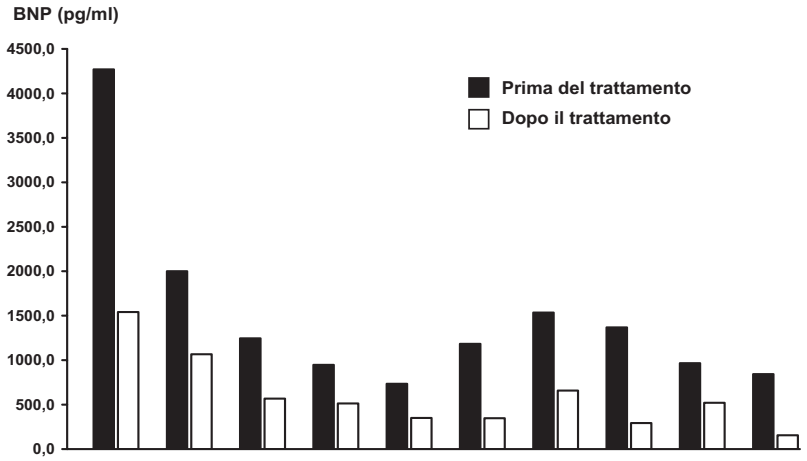

Figura 3. *Valori del peptide natriuretico di tipo B (BNP) prima e dopo ogni trattamento con levosimendan.*

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Sun, 06 Jul 2025, 00:41:34

mostrano una discesa rispetto al dato basale e riflettono sia le fluttuazioni dello stato di compenso del paziente sia l'effetto dei singoli trattamenti[54]. I dati di funzione renale hanno mostrato mediamente un modesto miglioramento in occasione dei trattamenti con levosimendan: i valori medi della frazione di filtrazione glomerulare prima del trattamento erano 44.9 ± 14.5 ml/min/1.73 m^2, dopo il trattamento 49.8 ± 15.7 ml/min/1.73 m^2 ($p < 0.002$), indicando un favorevole effetto sulla funzione renale indotto dall'infusione di levosimendan (Figura 2).

Nell'esperienza del nostro Centro, il trattamento periodico con levosimendan dei pazienti con insufficienza cardiaca in classe D secondo la definizione dell'American College of Cardiology/American Heart Association dipendenti dalla terapia inotropa è risultato ben tollerato, efficace nel migliorare lo stato del paziente durante ogni singolo trattamento e nello stabilizzare i pazienti nel corso di trattamenti ripetuti; è verosimile che, considerando l'andamento clinico nel corso dei trattamenti, abbia contribuito ad evitare ricoveri per deterioramento del compenso; l'assenza di un gruppo di controllo (non fattibile per motivi etici in questo tipo di pazienti) non ci permette di quantificare in maniera sicura il beneficio conseguito e di avere una precisa stima del rapporto costo/beneficio. Tuttavia è opinione condivisa che il benessere del paziente, maggiormente espresso dalla riduzione degli episodi di instabilizzazione, proprio nella fase più avanzata della malattia, sia un beneficio consistente per una popolazione priva di alternative terapeutiche.

Riassunto

Nel paziente con insufficienza cardiaca avanzata in fase di instabilità, il trattamento diuretico porta il rene a mettere in atto meccanismi di compenso, sia intrinseci sia mediati dal sistema renina-angiotensina, volti a preservare l'omeostasi del sodio, ma che in presenza di ipotensione arteriosa connessa alla bassa portata cardiaca possono condurre all'insufficienza renale; inoltre la dipendenza della filtrazione glomerulare dalla costrizione dell'arteriola efferente mediata dall'angiotensina II può rendere questi pazienti intolleranti ai farmaci ad azione neurormonale. In queste condizioni, in presenza di deterioramento del compenso con congestione e ridotta perfusione periferica, trova indicazione la terapia inotropa, dalla quale una quota di pazienti non riesce ad essere svezzata. In questi casi, la terapia inotropa domiciliare può rappresentare una terapia "ponte" al trapianto cardiaco o all'assistenza meccanica al circolo, o una terapia definitiva in assenza di altre opzioni. La dobutamina, da sola o in associazione con la dopamina, è l'inotropo più frequentemente usato; il suo impiego comporta la necessità di un accesso venoso centrale a permanenza e di una pompa per infusione continua, con frequenti accessi in day-hospital per la gestione della pompa. Gli inibitori delle fosfodiesterasi sono meno impiegati per questa indicazione. Il levosimendan, in virtù della lunga durata del suo effetto dopo il termine dell'infusione, viene impiegato come trattamento infusionale intermittente (ogni 3 o 4 settimane), ed in una serie di casistiche, inclusa quella del nostro Centro, ha dimostrato un effetto favorevole sulla stabilizzazione dei pazienti, sui parametri ecocardiografici e sull'esito.

Parole chiave: Inotropi; Levosimendan; Scompenso cardiaco.

Bibliografia

1. Cowie MR, Wood DA, Coats AJ, et al. Incidence and aetiology of heart failure: a population-based study. Eur Heart J 1999; 20: 421-8.
2. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. J Am Coll Cardiol 1993; 22 (4 Suppl A): 6A-13A.
3. Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Gersh BJ, et al. The incidence and prevalence of congestive heart failure in Rochester, Minnesota. Mayo Clin Proc 1993; 68: 1143-50.
4. Mittelmark MB, Psaty BM, Rautaharju PM, et al. Prevalence of cardiovascular diseases among older adults. The Cardiovascular Health Study. Am J Epidemiol 1993; 137: 311-7.
5. Eriksson H, Svardsudd K, Larsson B, et al. Risk factors for heart failure in the general population: the study of men born in 1913. Eur Heart J 1989; 10: 647-56.
6. Rosamond W, Flegal K, Furie K, et al. Heart disease and stroke statistics - 2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Circulation 2008; 117: e25-e146.
7. Cotter G, Moshkovitz Y, Milovanov O, et al. Acute heart failure: a novel approach to its pathogenesis and treatment. Eur J Heart Fail 2002; 4: 227-34.
8. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, et al, for the SAVE Investigators. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: results of the survival and ventricular enlargement trial. N Engl J Med 1992; 327: 669-77.
9. Ellison DH. Diuretic therapy and resistance in congestive heart failure. Cardiology 2001; 96: 132-43.
10. Shah SU, Anjum S, Littler WA. Use of diuretics in cardiovascular diseases: (1) heart failure. Postgrad Med J 2004; 80: 201-5.
11. Chen HH, Schrier RW. Pathophysiology of volume overload in acute heart failure syndrome. Am J Med 2006; 119 (12 Suppl 1): S11-S16.
12. Ljungman S, Laragh JH, Cody RJ. Role of the kidney in congestive heart failure. Relationship of cardiac index to kidney function. Drugs 1990; 39 (Suppl 4): 10-21.
13. Leithe ME, Margorien RD, Hermiller JB, Unverferth DV, Leier CV. Relationship between central hemodynamics and regional blood flow in normal subjects and in patients with congestive heart failure. Circulation 1984; 69: 57-64.
14. Packer M, Lee WH, Kessler PD. Preservation of glomerular filtration rate in human heart failure by activation of the renin-angiotensin system. Circulation 1986; 74: 766-74.
15. Packer M, Lee WH, Medina N, Yushak M, Kessler PD. Functional renal insufficiency during long-term therapy with captopril and enalapril in severe chronic heart failure. Ann Intern Med 1987; 106: 346-54.
16. Fonarow GC, Chelimsky-Fallick C, Stevenson LW, et al. Effect of direct vasodilation with hydralazine versus angiotensin-converting enzyme inhibition with captopril on mortality in advanced heart failure: the Hy-C trial. J Am Coll Cardiol 1992; 19: 842-50.
17. Hillege HL, Girbes AR, de Kam PJ, et al. Renal function, neurohormonal activation, and survival in patients with chronic heart failure. Circulation 2000; 102: 203-10.
18. Bristow MR, Gilbert EM, Abraham WT, et al. Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. MOCHA Investigators. Circulation 1996; 94: 2807-16.
19. Rouleau JL, Roecker EB, Tendera M, et al. Influence of pretreatment systolic blood pressure on the effect of carvedilol in patients with severe chronic heart failure: the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) study. J Am Coll Cardiol 2004; 43: 1423-9.
20. Macdonald PS, Keogh AM, Aboyoun CL, Lund M, Amor R, McCaffrey DJ. Tolerability and efficacy of carvedilol in

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Sun, 06 Jul 2025, 00:41:34

patients with New York Heart Association class IV heart failure. J Am Coll Cardiol 1999; 33: 924-31.
21. Stevenson LW, Massie BM, Francis GS. Optimizing therapy for complex or refractory heart failure: a management algorithm. Am Heart J 1998; 135 (6 Pt 2 Suppl): S293-S309.
22. Nohria A, Tsang SW, Fang JC, et al. Clinical assessment identifies hemodynamic profiles that predict outcomes in patients admitted with heart failure. J Am Coll Cardiol 2003; 41: 1797-804.
23. Goldberg LI. Cardiovascular and renal actions of dopamine: potential clinical applications. Pharmacol Rev 1972; 24: 1-29.
24. Beregovich J, Bianchi C, Rubler S, Lomnitz E, Cagin N, Levitt B. Dose-related hemodynamic and renal effects of dopamine in congestive heart failure. Am Heart J 1974; 87: 550-7.
25. Elkayam U, Ng TM, Hatamizadeh P, Janmohamed M, Mehra A. Renal vasodilatory action of dopamine in patients with heart failure: magnitude of effect and site of action. Circulation 2008; 117: 200-5.
26. Akhtar N, Mikulic E, Cohn JN, Chaudhry MH. Hemodynamic effect of dobutamine in patients with severe heart failure. Am J Cardiol 1975; 36: 202-5.
27. Unverferth DV, Magorien RD, Lewis RP, Leier CV. Long-term benefit of dobutamine in patients with congestive cardiomyopathy. Am Heart J 1980; 100: 622-30.
28. El-Sayed OM, Abdelfattah RR, Barcelona R, Leier CV. Dobutamine-induced eosinophilia. Am J Cardiol 2004; 93: 1078-9.
29. Spear GS. Eosinophilic explant carditis with eosinophilia? Hypersensitivity to dobutamine infusion. J Heart Lung Transplant 1995; 14: 755-60.
30. Jaski BE, Fifer M, Wright RF, Braunwald E, Colucci WS. Positive inotropic and vasodilator actions of milrinone in patients with severe congestive heart failure. Dose-response relationships and comparison to nitroprusside. J Clin Invest 1985; 75: 643-9.
31. Kereiakes D, Chatterjee K, Parmley WW, et al. Intravenous and oral MDL 17043 (a new inotrope-vasodilator agent) in congestive heart failure: hemodynamic and clinical evaluation in 38 patients. J Am Coll Cardiol 1984; 4: 884-9.
32. Hasenfuss G, Pieske B, Castell M, Kretschmann B, Maier LS, Just H. Influence of the novel inotropic agent levosimendan on isometric tension and calcium cycling in failing human myocardium. Circulation 1998; 98: 2141-7.
33. Sato S, Talukder MA, Sugawara H, Sawada H, Endoh M. Effects of levosimendan on myocardial contractility and Ca^{2+} transients in aequorin-loaded right-ventricular papillary muscles and indo-1-loaded single ventricular cardiomyocytes of the rabbit. J Mol Cell Cardiol 1998; 30: 1115-28.
34. Hasenfuss G, Pieske B, Kretschmann B, Holubarsch C, Alpert NR, Just H. Effects of calcium sensitizers on intracellular calcium handling and myocardial energetics. J Cardiovasc Pharmacol 1995; 26 (Suppl 1): S45-S51.
35. Yokoshiki H, Katsube Y, Sunagawa M, Sperelakis N. Levosimendan, a novel Ca^{2+}-sensitizer, activates the glibenclamide-sensitive K^+ channel in rat arterial myocytes. Eur J Pharmacol 1997; 333: 249-59.
36. Kaheinen P, Pollesello P, Levijoki J, Haikala H. Levosimendan increases diastolic coronary flow in isolated guinea-pig heart by opening ATP-sensitive potassium channels. J Cardiovasc Pharmacol 2001; 37: 367-74.
37. Michaels AD, McKeown B, Kostal M, et al. Effects of intravenous levosimendan on human coronary vasomotor regulation, left ventricular wall stress, and myocardial oxygen uptake. Circulation 2005; 111: 1504-9.
38. Nieminen MS, Akkila J, Hasenfuss G, et al. Hemodynamic and neurohumoral effects of continuous infusion of levosimendan in patients with congestive heart failure. J Am Coll Cardiol 2000; 36: 1903-12.
39. Slawsky MT, Colucci WS, Gottlieb SS, et al. Acute hemodynamic and clinical effects of levosimendan in patients with severe heart failure. Circulation 2000; 102: 2222-7.
40. Moiseyev VS, Poder P, Andrejevs N, et al, for the RUSSLAN Study Investigators. Safety and efficacy of a novel calcium sensitizer, levosimendan, in patients with left ventricular failure due to an acute myocardial infarction: a randomized, placebo-controlled, double-blind study (RUSSLAN). Eur Heart J 2002; 23: 1422-32.
41. Follath F, Cleland JG, Just H, et al, for the Steering Committee and Investigators of the Levosimendan Infusion versus Dobutamine (LIDO) Study. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial. Lancet 2002; 360: 196-202.
42. Cleland JG, Ghosh J, Freemantle N, et al. Clinical trials update and cumulative meta-analyses from the American College of Cardiology: WATCH, SCD-HeFT, DINAMIT, CASINO, INSPIRE, STRATUS-US, RIO-Lipids and cardiac resynchronisation therapy in heart failure. Eur J Heart Fail 2004; 6: 501-8.
43. Mebazaa A, Nieminen MS, Packer M, et al, for the SURVIVE Investigators. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE randomized trial. JAMA 2007; 297: 1883-91.
44. Yilmaz MB, Yalta K, Yontar C, et al. Levosimendan improves renal function in patients with acute decompensated heart failure: comparison with dobutamine. Cardiovasc Drugs Ther 2007; 21: 431-5.
45. Kivikko M, Antila S, Eha J, Lehtonen L, Pentikainen PJ. Pharmacodynamics and safety of a new calcium sensitizer, levosimendan, and its metabolites during an extended infusion in patients with severe heart failure. J Clin Pharmacol 2002; 42: 43-51.
46. Kivikko M, Antila S, Eha J, Lehtonen L, Pentikainen PJ. Pharmacokinetics of levosimendan and its metabolites during and after a 24-hour continuous infusion in patients with severe heart failure. Int J Clin Pharmacol Ther 2002; 40: 465-71.
47. Parle NM, Thomas MD, Dembo L, Best M, Driscoll GO. Repeated infusions of levosimendan: well tolerated and improves functional capacity in decompensated heart failure - a single-centre experience. Heart Lung Circ 2008; 17: 206-10.
48. Nanas J, Papazoglou P, Tsagalou E, et al. Efficacy and safety of intermittent, long-term, concomitant dobutamine and levosimendan infusions in severe heart failure refractory to dobutamine alone. Am J Cardiol 2005; 95: 768-71.
49. Spargias KS, Anifantakis A, Papadakis M, et al. Preliminary clinical experience with the repetitive administration of levosimendan in patients with end-stage heart failure. Ital Heart J 2003; 4 (Suppl 2): 45S-49S.
50. Stevenson LW. Clinical use of inotropic therapy for heart failure: looking backward or forward? Part II: chronic inotropic therapy. Circulation 2003; 108: 492-7.
51. Gronda E, Bourge RC, Costanzo MR, et al. Heart rhythm considerations in heart transplant candidates and considerations for ventricular assist devices: International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of cardiac transplant candidates - 2006. J Heart Lung Transplant 2006; 25: 1043-56.
52. Mavrogeni S, Giamouzis G, Papadopoulou E, et al. A 6-month follow-up of intermittent levosimendan administration effect on systolic function, specific activity questionnaire, and arrhythmia in advanced heart failure. J Card Fail 2007; 13: 556-9.
53. Parissis JT, Adamopoulos S, Farmakis D, et al. Effects of serial levosimendan infusions on left ventricular performance and plasma biomarkers of myocardial injury and neurohormonal and immune activation in patients with advanced heart failure. Heart 2006; 92: 1768-72.
54. Jourdain P, Jondeau G, Funck F, et al. Plasma brain natriuretic peptide-guided therapy to improve outcome in heart failure: the STARS-BNP multicenter study. J Am Coll Cardiol 2007; 49: 1733-9.