

Il trattamento dello scompenso cardiaco avanzato

Fabrizio Oliva, Francesca Macera, Alessandro Verde, Maria Frigerio

Cardiologia 2-Insufficienza Cardiaca e Trapianto Cardiaco, Dipartimento Cardiologico "A. De Gasperis", A.O. Niguarda Ca' Granda, Milano

Key words:

Advanced heart failure;
Heart transplantation;
Left ventricular assist
devices; Palliative care.

Because of the progressive ageing of the population and the extensive use of recommended drugs, the number of patients with advanced chronic heart failure constantly increases. Several studies showed the efficacy of neurohormonal antagonists and electric devices in NYHA class III-IV patients; however, there is no agreement on the management of refractory heart failure, especially for patients who are not candidates for heart transplantation, because of age or comorbidity. The treatment with intravenous inotropic agents is considered a palliative care. The growing experience with implant of left ventricular assist devices, on the other hand, is encouraging and suggests more extensive use of these devices, both as bridge to transplant and as destination therapy.

(G Ital Cardiol 2008; 9 (Suppl 1-10): 112S-117S)

© 2008 AIM Publishing Srl

Per la corrispondenza:

Dr. Fabrizio Oliva

Cardiologia 2-
Insufficienza Cardiaca
e Trapianto Cardiaco
Dipartimento Cardiologico
"A. De Gasperis"
A.O. Niguarda Ca' Granda
Piazza Ospedale
Maggiore, 3
20162 Milano
E-mail:
fabri.oliva@gmail.com

Nel corso degli ultimi decenni l'invecchiamento della popolazione e la disponibilità di trattamenti in grado di migliorare la cura delle patologie cardiovascolari hanno portato ad un incremento del numero di pazienti affetti da insufficienza cardiaca cronica. Anche per questa sindrome, come dimostrato dai grandi trial, abbiamo a disposizione terapie farmacologiche ed elettriche in grado di migliorare la prognosi ma non sempre i sintomi e la qualità di vita. Un numero sempre maggiore di questi pazienti giunge a condizioni di scompenso cardiaco avanzato (ACHF).

Scopo di questo lavoro è esaminare le strategie di trattamento dell'ACHF, corrispondente alla classe funzionale IV secondo la classificazione NYHA e allo stadio D secondo la classificazione American College of Cardiology/American Heart Association.

Definizione di scompenso cardiaco avanzato

Nel 1998 la condizione di ACHF era definita come una severa disfunzione contrattile (frazione di eiezione ventricolare sinistra <30%) associata a limitazione funzionale moderato-severa (classe NYHA III-IV o stadio D)¹. Questa definizione è considerata da molti autori incompleta, poiché non include informazioni sulla stabilità o instabilità emodinamica, sulla storia di ospeda-

lizzazioni per aggravamento dello scompenso cardiaco o sulla terapia in corso. Pertanto, recentemente sono state proposte definizioni più complete, che tengono in considerazione, oltre alla limitazione funzionale (definita come classe NYHA e/o riserva cardiopolmonare durante test ergometrico) anche parametri emodinamici, numero di ricoveri per scompenso e la presenza di una terapia farmacologica/elettrica ottimizzata².

I pazienti con ACHF possono attraversare fasi cliniche di relativa stabilità, ma facilmente vanno incontro ad instabilizzazioni del compenso, fino a scivolare in quella che viene definita insufficienza cardiaca refrattaria, nella quale si hanno sintomi e segni di ipoperfusione periferica anche a riposo, frequentemente associati a segni biochimici di danno d'organo secondario (epatico o renale). In questa fase è necessario un supporto al circolo di tipo farmacologico (inotropi) e/o meccanico (contropulsazione aortica). La non responsività al trattamento medico intensivo configura il quadro di insufficienza cardiaca intrattabile.

Le dimensioni del problema

Ogni anno in Italia avvengono circa 200 000 ricoveri per scompenso cardiaco e si registrano circa 87 000 nuovi casi di insufficienza cardiaca, per una prevalenza di oltre 600 000 pazienti (circa 1% della popula-

zione); di questi, circa 250 000 rientrano nella definizione di ACHF^{3,4}.

La prognosi dell'insufficienza cardiaca è stata per molti aspetti paragonata a quella delle malattie neoplastiche; nel 1998 per i pazienti sintomatici (classe NYHA II-IV) si registrava una mortalità totale a 5 anni del 75% negli uomini e del 62% nelle donne, e nel sottogruppo dei pazienti con ACHF (classe NYHA IV) la mortalità saliva al 60% a 1 anno, con una notevole ricorrenza di ricoveri per scompenso (un terzo dei pazienti ricoverati subiscono un nuovo ricovero entro 12 mesi dalla dimissione)⁵. L'uso su larga scala dei farmaci raccomandati per lo scompenso e la possibilità di ricorrere a terapie non convenzionali, come la resincronizzazione, il trapianto cardiaco ed i sistemi di assistenza ventricolare sinistra, hanno determinato un aumento della sopravvivenza media dei pazienti affetti da ACHF. Recentemente sono stati pubblicati i dati del registro ADHERE LM⁶. Questo studio prospettico ha analizzato i dati di prevalenza, caratteristiche cliniche, terapia farmacologica ed outcome a 2 anni di una popolazione di 1399 pazienti con ACHF in stadio D: circa il 60% dei pazienti ha subito altri ricoveri per scompenso durante il periodo di follow-up e, di questi, il 60% (circa il 36% del totale) ha richiesto più di un ricovero; la mortalità ad 1 anno in questo gruppo di pazienti è risultata intorno al 30%.

Seppure in sensibile miglioramento, la prognosi dell'ACHF rimane gravata da una mortalità e ricorrenza di ospedalizzazioni elevate, con notevoli costi in termini economici e sociali. Questo rende ragione della necessità di individuare l'approccio terapeutico più corretto, identificando i pazienti per i quali è indicato ricorrere a terapie non convenzionali.

Terapia di antagonismo neurormonale

I grandi studi clinici randomizzati hanno ormai definito con forza l'importanza di terapie di antagonismo neurormonale per migliorare sopravvivenza, qualità di vita e capacità funzionale dei pazienti con insufficienza cardiaca di qualunque eziologia e di tutte le classi funzionali.

Inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina

L'uso degli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitori) nei pazienti in classe funzionale avanzata è in grado di ridurre la mortalità totale e la frequenza delle riospedalizzazioni⁷. Tuttavia, il raggiungimento di adeguate dosi in questo gruppo di pazienti è spesso limitato dalla comparsa di effetti avversi, come l'ipotensione sintomatica, l'aggravamento dell'insufficienza renale e l'iperkaliemia. La particolare vulnerabilità dei pazienti in classe NYHA III e IV è dovuta al fatto che, in condizioni di gettata cardiaca severamente ridotta, il flusso renale e la pressione di filtrazione glomerulare dipendono strettamen-

te dall'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldoosterone: il blocco di questo sistema ad opera degli ACE-inibitori può rompere il labile equilibrio che mantiene un'accettabile diuresi e precipitare la comparsa di insufficienza renale acuta. Pertanto l'uso di questi farmaci nei pazienti con ACHF deve essere accompagnato da uno stretto monitoraggio della funzione renale, tenendo conto che un modesto incremento della creatinina sierica ($\leq 30\%$ rispetto al basale) o l'ipotensione asintomatica non costituiscono controindicazione al trattamento⁸.

Betabloccanti

Nonostante gli effetti favorevoli della terapia a lungo termine con betabloccanti siano ormai ampiamente dimostrati^{9,10}, questi farmaci sono spesso sottoutilizzati nella pratica clinica, in particolare nei pazienti con ACHF. In questi pazienti, infatti, la convinzione che il mantenimento di un'adeguata pressione di perfusione sia strettamente dipendente dall'attivazione del sistema nervoso simpatico aumenta il timore che l'inizio della terapia con betabloccanti determini un peggioramento dello scompenso cardiaco. I risultati dello studio CO-PERNICUS¹¹ hanno confermato che i benefici a lungo termine della terapia con carvedilolo si estendono anche ai pazienti in classe NYHA IV. Non solo: dall'analisi dei dati relativi alle prime 8 settimane di trattamento¹² emerge che i betabloccanti sono da subito ben tollerati e non aumentano il rischio di mortalità o di ospedalizzazioni per scompenso, ma al contrario determinano già dalle prime settimane una significativa riduzione di eventi avversi; inoltre, l'analisi per sottogruppi conferma questi risultati anche per i pazienti considerati ad alto rischio (frazione di eiezione $< 25\%$, più di 3 ricoveri per scompenso cardiaco cronico nell'ultimo anno, necessità di inotropi o vasodilatatori e.v. nelle ultime 2 settimane).

Per aumentare le possibilità di ottimizzazione della terapia con betabloccanti, le linee guida raccomandano uno stretto follow-up clinico, soprattutto per i pazienti in classe funzionale avanzata, al fine di cogliere iniziali segni di scompenso e di modificare opportunamente le dosi di altri farmaci o la rapidità di titolazione del farmaco. Inoltre, è essenziale che al momento dell'avvio della terapia betabloccante il paziente sia in condizioni di euvoemia. Analogamente, durante un episodio di scompenso acuto in un paziente che già assume betabloccanti, è opportuno ridurne temporaneamente la dose o, se necessario, sospenderla, per poi riprendere a basse dosi dopo la risoluzione dell'evento acuto.

Bloccanti recettoriali dell'angiotensina II

Gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II bloccano tutti gli effetti dell'angiotensina II, determinando un effetto vasodilatatore indiretto. Esercitano pertanto un'azione simile agli ACE-inibitori, eliminando gli effetti che questi ultimi determinano sul sistema delle chinine; questa caratteristica li rende una valida alter-

nativa alla terapia con ACE-inibitori quando questa sia stata gravata da effetti collaterali come tosse o angioedema.

Gli studi Val-HeFT¹³ e CHARM-Alternative¹⁴ hanno confermato che, analogamente agli ACE-inibitori, gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II aumentano la sopravvivenza e riducono le ospedalizzazioni nei pazienti con scompenso cardiaco cronico.

Le ultime linee guida della Società Europea di Cardiologia raccomandano l'uso di bloccanti recettoriali dell'angiotensina II non solo come alternativa, ma anche in associazione agli ACE-inibitori, recependo i risultati dello studio CHARM-Added¹⁵, che mostrano un ulteriore beneficio nei pazienti trattati con entrambe le classi di farmaci. Occorre ricordare che, in questo gruppo di pazienti, è necessario il monitoraggio attento della funzione renale e della kaliemia, soprattutto nei pazienti in classe NYHA avanzata, per i quali è raccomandato l'uso di antialdosteronici.

Antagonisti dell'aldosterone

L'uso dei farmaci antialdosteronici rappresenta un'ulteriore modalità per inibire l'azione dell'aldosterone, responsabile della fibrosi vascolare e miocardica e dell'aritmogenesi. Recependo i risultati dello studio RALES¹⁶, che utilizza spironolattone a basse dosi, le ultime linee guida europee raccomandano l'uso degli antialdosteronici nei pazienti con scompenso cardiaco cronico in classe funzionale avanzata (NYHA III-IV) e nei pazienti con infarto miocardico acuto e disfunzione ventricolare sinistra associata a scompenso cardiaco.

Anche questi farmaci richiedono un attento monitoraggio di funzione renale ed elettroliti plasmatici, in particolare nei pazienti trattati anche con ACE-inibitori e/o bloccanti recettoriali dell'angiotensina II, al fine di ridurre l'incidenza di effetti avversi quali ipotensione, insufficienza renale e iperkaliemia.

Terapia sintomatica

Diuretici

È stato osservato che dosi via via più elevate di diuretici sono associate ad una maggiore mortalità¹⁷. Tuttavia, la terapia diuretica migliora rapidamente i sintomi di scompenso cardiaco e riduce la limitazione funzionale; il prezzo di questi effetti è però un'ulteriore attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone e del sistema nervoso simpatico, con la teorica possibilità di accelerare la progressione della malattia. Un'adequata terapia di antagonismo neuromonale in associazione alla terapia diuretica può controbilanciare in parte tali effetti negativi¹⁸.

Nei pazienti con segni di congestione severa e resistenza ai diuretici, dovuta in parte agli squilibri elettrolitici e in parte all'iperplasia del tubulo contorto distale e del dotto collettore, l'ultrafiltrazione costituisce una valida alternativa¹⁹.

Digossina

Alcuni studi hanno dimostrato che nel trattamento dell'ACHF, la digossina è utile per migliorare i sintomi e ridurre le ospedalizzazioni per scompenso cardiaco acuto, anche se non ha alcun effetto favorevole su mortalità e numero di ospedalizzazioni totali²⁰. Per questi motivi, è pratica comune mantenere la terapia con digossina nei pazienti in classe NYHA III-IV, avendo cura di monitorarne i livelli ematici e di prevenire effetti indesiderati quali la tossicità da digitale e le bradiaritmie, in particolare nei pazienti che assumono anche amiodarone e/o betabloccanti.

L'insufficienza cardiaca terminale: terapie palliative

Dobutamina domiciliare

L'infusione continua di inotropi beta-adrenergici, come dopamina o dobutamina, determina un sicuro vantaggio immediato in termini di sintomatologia ed emodinamica, aumentando la contrattilità cardiaca; tuttavia, sono noti gli effetti avversi a medio e lungo termine, poiché il trattamento inotropo prolungato influisce negativamente sulla sopravvivenza²¹. Pertanto, questa opzione terapeutica deve essere considerata nei pazienti indimissibili in attesa di ulteriori trattamenti (ad esempio ponte al trapianto cardiaco) oppure come terapia palliativa nell'insufficienza cardiaca terminale.

Levosimendan periodico

Il levosimendan aumenta la sensibilità al calcio da parte delle proteine contrattili, svolgendo così un effetto inotropo positivo, senza aumentare il consumo di ossigeno da parte dei miocardiociti né determinare un sovraccarico di calcio intracellulare dannoso per gli equilibri di membrana. Inoltre, favorendo l'apertura dei canali del potassio a livello della muscolatura liscia vascolare, esplica un favorevole effetto di vasodilatazione periferica.

Il levosimendan rispetto alla dobutamina non ha dimostrato vantaggi in termini di sopravvivenza nei pazienti con scompenso acuto. Tuttavia negli studi controllati disponibili emergono alcuni interessanti aspetti come una migliore risposta emodinamica nei pazienti in terapia betabloccante, una migliore prognosi nel sottogruppo di pazienti con recidiva di scompenso acuto in noto scompenso cronico, un migliore controllo dei valori di peptide natriuretico nei primi giorni di ricovero dopo trattamento²². Esistono invece meno evidenze riguardo all'uso intermittente nei pazienti con ACHF refrattario. Alcuni piccoli studi hanno riportato un beneficio in termini di sintomatologia, di assetto emodinamico (riduzione di volume telediastolico e telesistolico), di attivazione neuromonale (riduzione di NT-proBNP) e di attivazione infiammatoria (riduzione di hs-PCR e IL-6) in pazienti con ACHF trattati con cicli periodici di levosimendan e rivalutati a 30 giorni dal-

l'ultima infusione, rispetto a pazienti trattati con placebo²³. Anche se incoraggianti, questi risultati necessitano di ulteriori conferme con studi controllati multicentrici.

Uso dei dispositivi elettrici

Resincronizzazione cardiaca

Comparsa nel panorama del trattamento dell'insufficienza cardiaca alla fine degli anni '90, la terapia di resincronizzazione cardiaca (CRT) è ormai entrata a far parte dei trattamenti raccomandati, sia nelle linee guida europee che in quelle americane.

Gli studi clinici sulla CRT ne hanno valutato gli effetti nei pazienti in classe funzionale avanzata (NYHA III-IV), decretandone la superiorità rispetto alla sola terapia medica nel migliorare i sintomi e la frequenza delle ospedalizzazioni²⁴. Lo studio CARE-HF²⁵ ha successivamente evidenziato che la CRT è in grado di migliorare anche la sopravvivenza dei pazienti trattati.

Resta da definire quali siano i metodi più affidabili per identificare la presenza di dissincronia di contrazione ventricolare; la durata del QRS, infatti, pur essendo a tutt'oggi l'unico criterio riconosciuto, da sola non è in grado di discriminare tra pazienti "responder" e "non responder". La ricerca di criteri ecocardiografici di dissincronia inter- e intraventricolare, quali i parametri CARE-HF e l'esame Doppler tissutale, al momento non ha fornito evidenze positive in proposito, probabilmente in ragione dell'elevata variabilità intra- e interoperatore di queste misurazioni.

Defibrillatori impiantabili

Circa la metà dei decessi nei pazienti con insufficienza cardiaca è dovuta alla morte cardiaca improvvisa. Gli studi MADIT²⁶ e MADIT II²⁷ hanno definito il ruolo del defibrillatore impiantabile (ICD) nel ridurre in modo significativo la mortalità per morte cardiaca improvvisa in pazienti con severa disfunzione ventricolare sinistra di qualunque origine.

Occorre comunque osservare che, se per i pazienti con insufficienza cardiaca lieve-moderata la morte cardiaca improvvisa è responsabile del 60-70% dei decessi, nei pazienti in classe NYHA IV la maggior causa di morte resta l'aggravamento dello scompenso cardiaco, riducendosi così il beneficio ottenibile dall'impianto di ICD. A questo proposito il registro ADHERE LM⁶ ha mostrato che la presenza di ICD non modifica in modo significativo la sopravvivenza dei pazienti in stadio D.

Terapie chirurgiche non convenzionali

Trapianto cardiaco

Il trapianto cardiaco rimane a tutt'oggi l'unica terapia definitiva per i pazienti con insufficienza cardiaca intrattabile. La sopravvivenza attesa dei riceventi di trapianto cardiaco è di circa il 90% nella prima fase postoperatoria

e tra il 60% e il 70% a 5 anni dal trapianto, a fronte di una mortalità annua in lista di attesa del 10-20%^{28,29}.

Se i benefici del trapianto su sopravvivenza e qualità di vita non sono in discussione, altrettanto indiscutibile è la limitata disponibilità di risorse. Infatti, a fronte di un costante aumento dei pazienti candidabili a trapianto cardiaco, non vi è un consensuale aumento del numero di donatori disponibili; al contrario, negli ultimi anni si sta assistendo ad un'inversione di tendenza, con progressiva riduzione del numero di trapianti effettuati annualmente. Questi dati, oltre alla presenza di chiare controindicazioni al trapianto, obbligano la comunità scientifica da una parte a rivedere i criteri di gestione di tutta l'attività trapiantologica (selezione dei pazienti da candidare, ampliamento dei parametri di idoneità dei donatori, revisione dei criteri di allocazione dell'organo), dall'altro a ricercare continuamente opzioni terapeutiche alternative, quali i sistemi di assistenza ventricolare meccanica.

Sistemi di assistenza meccanica al circolo

L'impianto di sistemi di assistenza ventricolare rappresenta una valida opzione nei pazienti con insufficienza cardiaca refrattaria in attesa di trapianto cardiaco (ponte al trapianto) o non candidabili a trapianto per età o comorbidità (*destination therapy*). I risultati migliori e l'esperienza più vasta riguardano i sistemi di assistenza ventricolare sinistra (LVAD), anche se un numero non trascurabile di pazienti è stato trattato con assistenze ventricolari destre, biventricolari e sostituzione del cuore *in toto* con cuore artificiale.

L'assistenza meccanica al circolo è stata ormai approvata dalle linee guida per il trattamento dell'ACHF, sia come ponte al trapianto cardiaco, sia come terapia definitiva per i pazienti non candidabili a trapianto (*destination therapy*)^{8,30}, recependo i risultati incoraggianti dello studio REMATCH³¹. Questo studio, condotto su pazienti con grave insufficienza cardiaca non candidabili a trapianto, ha confrontato i dati di sopravvivenza e qualità di vita dei pazienti trattati con assistenza meccanica al circolo rispetto a quelli trattati con terapia medica: l'impianto di LVAD si associava ad un significativo vantaggio in termini di sopravvivenza e qualità di vita, pur con un numero non irrilevante di complicanze infettive e tromboemboliche³¹.

Analoghi risultati emergono dall'analisi dell'InterMACS Registry (Miller L.W., dati non pubblicati), registro statunitense che ha raccolto i dati di 420 pazienti trattati con sistema di assistenza meccanica al circolo tra giugno 2006 e dicembre 2007. I dati di sopravvivenza ricalcano quelli già emersi dal REMATCH, con una sopravvivenza ad 1 anno del 70% nel gruppo di pazienti trattati con LVAD. Scopo di questo registro è stato quello di individuare il gruppo di pazienti nei quali l'assistenza meccanica produce un maggior vantaggio in termini prognostici. Dall'analisi dei dati, inoltre, emerge chiaramente che la presenza di danno d'organo secondario (epatico o renale), la cachessia cardiaca e lo

stato di shock cardiogeno al momento dell'impianto rappresentano pesanti fattori di rischio per *failure* precoce del sistema.

I risultati di questa casistica, dunque, se da una parte invitano ad incrementare il ricorso ai sistemi di assistenza meccanica, dall'altra sottolineano la necessità di un'attenta selezione dei pazienti, e suggeriscono di valutare il corretto *timing* dell'impianto per minimizzare i fattori di rischio per mortalità precoce.

Vi è un costante aumento del numero di pazienti affetti da ACHF con conseguenti elevati costi per la loro gestione, correlati soprattutto al numero elevato e alla durata delle ospedalizzazioni. È dunque necessario nell'immediato futuro investire maggiori risorse per individuare i trattamenti in grado non solo di aumentare la sopravvivenza ma anche di ridurre la morbidità e migliorare la qualità di vita, identificando anche i sottogruppi che se ne possono maggiormente giovare.

Riassunto

L'aumento dell'età media della popolazione e l'utilizzo su vasta scala delle terapie farmacologiche raccomandate ha determinato un aumento costante del numero di pazienti con insufficienza cardiaca avanzata. Se da una parte l'efficacia dei trattamenti di antagonismo neuroormonale e delle terapie elettriche è stata ormai dimostrata per i pazienti in classe funzionale avanzata, ancora non vi è consenso unanime nel definire le strategie di cura per i pazienti con scompenso cardiaco refrattario, in particolare per coloro che, per età o comorbidità, non sono candidabili a trapianto cardiaco. L'uso di farmaci inotropi resta confinata a gruppi ristretti di pazienti ed è spesso un trattamento palliativo. Sembra invece promettente l'esperienza, sempre più estesa, nell'uso di sistemi di assistenza ventricolare sinistra, sia come ponte al trapianto cardiaco, sia in alternativa ad esso (*destination therapy*).

Parole chiave: Assistenza ventricolare; Cure palliative; Scompenso cardiaco avanzato; Trapianto cardiaco.

Bibliografia

1. Adams KF Jr, Zannad F. Clinical definition and epidemiology of advanced heart failure. *Am Heart J* 1998; 135 (6 Pt 2 Suppl): S204-S215.
2. Metra M, Ponikowski P, Dickstein K, et al. Advanced chronic heart failure: a position statement from the Study Group on Advanced Heart Failure of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2007; 9: 684-94.
3. Ministero della Salute. Clinical evidence: una sintesi delle migliori prove di efficacia. Edizione italiana 2. Milano: Zadig, 2003.
4. Ministero della Salute. Ricoveri, diagnosi, interventi effettuati e durata delle degenze di tutti gli ospedali. http://www.ministerosalute.it/programmazione/sdo/ric_informazioni/default.jsp [accessed July 16, 2008].
5. McMurray JJV, Petrie MC, Murdoch DR, Davie AP. Clinical epidemiology of heart failure: public and private health burden. *Eur Heart J* 1998; 19 (Suppl P): P9-P16.
6. Costanzo MR, Mills RM, Wynne J. Characteristics of "stage D" heart failure: insights from the Acute Decompen-

- sated Heart Failure National Registry Longitudinal Module (ADHERE LM). *Am Heart J* 2008; 155: 339-47.
7. The CONSENSUS Trial Study Group. Effect of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987; 316: 1429-35.
8. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005). The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26: 1115-40.
9. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353: 2001-7.
10. CIBIS II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 9-13.
11. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, et al, for the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Study Group. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) study. *Circulation* 2002; 106: 2194-9.
12. Krum H, Roecker EB, Mohacsi P, et al, for the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Study Group. Effects of initiating carvedilol in patients with severe chronic heart failure: results from the COPERNICUS study. *JAMA* 2003; 289: 712-8.
13. Cohn JN, Tognoni G, for the Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345: 1667-75.
14. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, et al, for the CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003; 362: 772-6.
15. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, et al, for the CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003; 362: 767-71.
16. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341: 709-17.
17. Eshaghian S, Horwich TB, Fonarow GC. Relation of loop diuretic dose to mortality in advanced heart failure. *Am J Cardiol* 2006; 97: 1759-64.
18. Neuberger GW, Miller AB, O'Connor CM, et al, for the PRAISE Investigators. Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation. Diuretic resistance predicts mortality in patients with advanced heart failure. *Am Heart J* 2002; 144: 31-8.
19. Costanzo MR, Saltzberg M, O'Sullivan J, Sobotka P. Early ultrafiltration in patients with decompensated heart failure and diuretic resistance. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 2047-51.
20. Ahmed A, Rich MW, Love TE, et al. Digoxin and reduction in mortality and hospitalization in heart failure: a comprehensive post hoc analysis of the DIG trial. *Eur Heart J* 2006; 27: 178-86.
21. Hauptman PJ, Mikolajczak P, George A, et al. Chronic inotropic therapy in end-stage heart failure. *Am Heart J* 2006; 152: 1096.e1-1096.e8.

22. 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 failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial. *Lancet* 2002; 360: 196-202.
23. 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.
24. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al, for the Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004; 350: 2140-50.
25. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann MD, et al, for the Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352: 1539-49.
26. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N Engl J Med* 1996; 335: 1933-40.
27. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al, for the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002; 346: 877-83.
28. Taylor DO, Edwards LB, Boucek MM, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-third official adult heart transplantation report - 2006. *J Heart Lung Transplant* 2006; 25: 869-79.
29. Report dati 2006 del Centro Nazionale Trapianti. <http://www.trapianti.ministerosalute.it> [accessed July 16, 2008].
30. Hunt SA. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to update the 2001 guidelines for the evaluation and management of heart failure). *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: e1-e82.
31. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, et al, for the Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure (REMATCH) Study Group. Long-term mechanical left ventricular assistance for end-stage heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345: 1435-43.