

Management e qualità Scompenso cardiaco: pazienti critici

Informazioni scientifiche a cura di Gianna Fabbri, Marco Gorini, Aldo P. Maggioni

Commento editoriale di Fabrizio Oliva, a nome dell' Area Scompenso ANMCO, Firenze

Key words:
Comorbidities;
Heart failure.

Patients with heart failure in the “real world” are often elderly and with multiple comorbid diseases. These conditions create a dilemma for the physician responsible for the treatment of heart failure and are associated with a substantial underutilization of evidence-based treatments. Clarifying the prognostic impact of comorbidities in heart failure could provide more precise risk stratification and optimize the management of these patients. The negative prognostic impact of concomitant diseases has been shown in several studies: in the TEMISTOCLE study, carried out in Italy on patients hospitalized for heart failure in Internal Medicine and Cardiology wards, the presence of comorbidities was associated with higher in-hospital mortality and prolonged length of stay.

In the IN-CHF registry, enrolling out patients with heart failure in a cardiological setting, the rate of coexisting diseases is not very high according to the epidemiological characteristics of this population. Renal impairment, particularly in patients >70 years old, and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) are frequent comorbid diseases in heart failure.

Renal impairment has been recognized as an independent risk factor for morbidity and mortality in heart failure while the role of COPD is controversial.

Patients with renal dysfunction and COPD have largely been excluded from randomized controlled trials for safety reasons, so data are scarce. In the IN-CHF registry the prevalence of elderly patients with renal impairment (serum creatinine ≥ 2 mg/dl and age ≥ 70 years) is 5.1%; this subgroup of patients has an increased risk for both 1-year death (28.1 vs 11.2%) and hospital admission (34.9 vs 22.5%) compared with the remaining population. The prescription pattern has been evaluated in the last years (2003-2005) and shows that angiotensin system inhibitors (angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers) as well as beta-blockers are less prescribed in these patients (78.9 vs 86.1% and 42.2 vs 55.9%, respectively). The prevalence of patients with COPD in the registry was 13.2%: considerable differences in COPD prevalence estimates exist in the general population depending on many factors such as method for diagnosis or lack of agreement on diagnostic criteria. COPD patients were older and with more severe symptoms; with respect to the pharmacological treatment, beta-blockers are significantly less prescribed in COPD patients while a similar proportion of patients are receiving angiotensin system antagonists. The adjusted analysis shows that COPD is not an independent predictor of 1-year mortality in this population while it is independently associated with 1-year all-cause hospitalization. Non-cardiovascular hospital admissions seem to be more influenced by the presence of this comorbidity than cardiovascular admissions.

(G Ital Cardiol 2007; 8 (9): 568-573)

© 2007 AIM Publishing Srl

Ricevuto il 9 maggio
2007.

Per la corrispondenza:

Dr. Aldo P. Maggioni

Centro di Coordinamento
Registro IN-CHF
Centro Studi ANMCO
Via La Marmora, 34
50121 Firenze
E-mail:
centro_studi@anmco.it

In tutti gli studi condotti su pazienti con scompenso cardiaco, sia in quelli di tipo osservazionale sia in quelli di tipo randomizzato, uno dei punti cruciali è l'identificazione di quei fattori che sono predittori di prognosi negativa in termini di mortalità e di morbilità. L'identificazione di questi fattori è fondamentale per pianificare le strategie terapeutiche in grado di migliorare l'outcome di questi pazienti. I pazienti con scompenso cardiaco del “mondo reale” (Tabella 1) sono, di solito, molto diversi dai pazienti usualmente arruolati negli studi clinici controllati e sui cui risultati si basano le raccomandazioni sia diagnostiche sia terapeutiche riportate nelle linee guida internazionali. I pazienti con scompenso car-

diaco del mondo reale sono più anziani di quelli degli studi clinici e, in quanto tali, sono più spesso di sesso femminile, affetti da un numero maggiore di comorbilità, che hanno un impatto negativo sulla prognosi e rappresentano un ostacolo alla corretta applicazione delle raccomandazioni terapeutiche.

Inoltre, le presentazioni cliniche, in presenza di comorbilità, possono essere eterogenee e condizionare percorsi diagnostici e terapeutici diversi da quelli abituali. Nello studio TEMISTOCLE¹, condotto in Italia su pazienti ricoverati per scompenso cardiaco nelle Medicine, nelle Geriatriche e nelle Cardiologie, la presenza di varie comorbilità ha finito per prolungare, in maniera

Tabella 1. Differenze fra pazienti con scempenso arruolati nei trial e quelli del mondo reale.

Variabile	RCT	Mondo reale
Età (anni)	57-64	70-75
Sesso (M/F)	4/1	1/1
FE >40%	Criterio di esclusione	>40%
Fibrillazione atriale	20%	40%
Disfunzione renale	Criterio di esclusione	20-30%
Comorbidità	Criterio di esclusione	Frequenti
Dosaggi	A target	Bassi
Compliance	Elevata	Scarsa
Durata del trattamento	1-3 anni	Per sempre
Mortalità ad 1 anno	9-12%	25-30%

FE = frazione di eiezione; RCT = trial clinico randomizzato.

significativa, la durata della degenza nonostante il fatto che il numero di procedure diagnostiche sia invasive che non invasive sia stato più elevato nei pazienti senza comorbidità (Tabella 2). Il ruolo prognostico negativo della presenza di comorbidità è ulteriormente confermato, in questa popolazione, dai livelli di mortalità intraospedaliera significativamente maggiori nei pazienti affetti da comorbidità. I pazienti del registro IN-CHF sono pazienti con scempenso cardiaco cronico, ambulatoriali, seguiti in ambito cardiologico, con un profilo clinico diverso dai pazienti ospedalizzati, in particolare diverso da quello dei pazienti ricoverati nelle Medicine e Geriatrie. In questi pazienti, la presenza di patologie o situazioni cliniche coesistenti, che rendono il profilo di rischio più elevato e la scelta dei trattamenti più problematica, appare più simile a quella rilevata nei pazienti arruolati negli studi clinici (Tabella 3). Nella Tabella 3 sono riportate alcune delle comorbidità più frequenti, quali la broncopneumopatia cronico-ostruttiva (BPCO), il diabete e l'anemia, insieme alle percentuali di pazienti del registro IN-CHF con età ≥ 70 anni, la prevalenza di pazienti con creatinina >2 mg/dl e quella dei pazienti con pressione sistolica <100 mmHg. Il dato relativo alla creatinina non è disponibile per tutti i pazienti arruolati nel registro, ma si riferisce a circa il 53% dei pazienti. Com'è noto, infatti, i dati che vengono registrati nel database sono quelli che usualmente vengono raccolti durante le visite per scempenso condotte nella normale pratica clinica e quindi non sono previsti accertamenti diagnostici o rilievi laboratoristici o emodinamici obbligatori. Da una parte questa è una

Tabella 3. Prevalenza di comorbidità nel registro IN-CHF.

Età ≥ 70 anni	43.3%
Pressione sistolica <100 mmHg	8.3%
Disfunzione renale	8.2%
Anemia	15.5%
Broncopneumopatia cronico-ostruttiva	13.2%
Diabete	18.9%
Fibrillazione atriale	20.0%

limitazione del registro dal momento che viene a mancare la completezza dei dati, ma, allo stesso tempo, costituisce un punto di forza, in quanto la non obbligatorietà dell'inserimento di alcune variabili facilita la raccolta e l'arruolamento di un elevato numero di pazienti e, inoltre, fotografa quanto avviene realmente nella pratica clinica.

Sia l'insufficienza renale sia la presenza di BPCO rendono i pazienti particolarmente fragili dal punto di vista prognostico, ma soprattutto possono influenzare in maniera pesante, rendendole difficoltose, le scelte terapeutiche. La disfunzione renale costituisce nei pazienti con scempenso un fattore prognostico negativo indipendente riconosciuto. I dati in letteratura la identificano come responsabile di un aumento medio della mortalità di circa il 50%; aumento che può giungere al 100% in quei pazienti che hanno un grado di disfunzione renale moderato-grave². La presenza di insufficienza renale è, inoltre, nei pazienti ambulatoriali un predittore indipendente di mortalità e ospedalizzazioni per instabilizzazione del compenso^{3,4} mentre questo effetto sembra essere meno rilevante nei pazienti ospedalizzati⁵.

I pazienti con disfunzione renale vengono, di solito per motivi di sicurezza, sistematicamente esclusi dalla quasi totalità dei trial di trattamento, per cui non esistono evidenze di beneficio o di danno considerabili come definitive su molti dei farmaci che si sono dimostrati in grado di migliorare l'outcome dei pazienti con scempenso^{6,7}. Nelle linee guida europee del 2005⁸ a questi pazienti vengono riservate delle raccomandazioni generiche relative alla frequenza del monitoraggio della funzione renale durante la terapia con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) e alla cautela da usare nella scelta di un trattamento con diuretici risparmiatori di potassio, mentre poca attenzione è rivolta ad altre categorie di farmaci che richiedereb-

Tabella 2. Studio TEMISTOCLE: influenza della presenza di comorbidità* in pazienti ospedalizzati per scempenso.

	Presenza di comorbidità	Assenza di comorbidità	p
Durata degenza (giorni)	11.4 \pm 7.7	9.9 \pm 7.4	0.01
Procedure invasive	3.4%	7.3%	0.0001
Procedure non invasive	66.8%	73.6%	0.002
Mortalità intraospedaliera	6.4%	3.8%	0.016

* insufficienza renale, broncopneumopatia cronico-ostruttiva, diabete, anemia, distiroidismo.

bero un atteggiamento prudente in presenza di insufficienza renale, come i diuretici tiazidici⁹. Nel registro IN-CHF i pazienti anziani con un livello di creatinina >2 mg/dl costituiscono il 5.1% della popolazione per la quale è noto il valore di creatinina, i dati di follow-up ad 1 anno sono disponibili solo per il 3.0% dei pazienti e le prescrizioni farmacologiche, relative agli ultimi 3 anni, sono disponibili, invece, per il 6.1% dei pazienti arruolati in questo periodo (Tabella 4). La prevalenza di insufficienza renale nel registro è dunque bassa, rispetto ai dati della letteratura² e questo fatto è riconducibile, per lo più, alla tipologia di paziente arruolato, ambulatoriale e sostanzialmente stabile.

La prognosi ad 1 anno di questo piccolo gruppo di pazienti è di gran lunga peggiore rispetto a quella della popolazione totale sia per quanto riguarda la mortalità sia per quanto riguarda il ricorso al ricovero ospedaliero. In particolare la mortalità ad 1 anno (28.1%) risulta aumentata di 2.5 volte rispetto a quella della popolazione totale (11.2%) (Figura 1). La presenza di un valore di creatinina elevato appare, anche nella popolazione generale e nella popolazione di pazienti con età <70 anni, un fattore prognostico negativo (mortalità 10.9 vs 26.2%, $p < 0.0001$ e 9.3 vs 24.3%, $p < 0.0001$, rispettivamente), ma nell'anziano rende oggettivamente ancora più complicato l'approccio terapeutico.

Il profilo di trattamento è stato analizzato in relazione a quelli che sono i trattamenti raccomandati dalle linee guida sullo scompenso e, in particolare, in relazione alla prescrizioni dei farmaci antagonisti dei sistemi neuro-ormonali e relative associazioni, registrate negli anni 2003-2005 (Tabella 5). Sia gli antagonisti del sistema renina-angiotensina sia i betabloccanti vengono utilizzati in misura inferiore rispetto all'utilizzo negli altri pazienti del registro, mentre per quanto riguar-

Tabella 5. Anziani con disfunzione renale (DR). Prescrizioni farmacologiche nel 2003-2005.

	Popolazione totale (n=2636)	Anziani con DR (n=161)
ACE-I/ARB	86.1%	78.9%
BB	55.9%	42.2%
AAA	43.1%	40.9%
ACE-I+BB	43.2%	24.2%
ACE-I+BB+ARB	0.8%	-
ACE-I+BB+AAA	19.1%	8.7%
ACE-I+BB+ARB+AAA	0.3%	-

AAA = antialdosteronici; ACE-I = inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina; ARB = bloccanti recettoriali dell'angiotensina; BB = betabloccanti.

da la terapia con antialdosteronici si registrano differenze minori rispetto ai pazienti più giovani e senza disfunzione renale. La minore prescrizione di betabloccanti è da ricondurre, verosimilmente, più all'età dei pazienti considerati che alla presenza di disfunzione renale, ed è questo un atteggiamento di prudenza, che, pur non trovando una giustificazione in quelle che sono le indicazioni degli studi clinici, rimane ancora oggi radicato nella classe medica.

È anche possibile che, proprio per il fatto di aver considerato i pazienti più anziani, la quota di soggetti affetti da patologie che possono limitare l'assunzione dei betabloccanti, come la BPCO, sia più elevata che nella restante popolazione. La percentuale di pazienti anziani con disfunzione renale, trattati con farmaci antialdosteronici non è diversa da quella della popolazione generale, anche se i dati rilevati dopo la pubblicazione dello studio RALES hanno messo in evidenza il rischio di andare incontro a ricoveri per iperpotassiemia e ad un aumento di mortalità nei pazienti non selezionati trattati con queste molecole soprattutto se non adeguatamente monitorizzati^{10,11}. I cardiologi italiani usano invece molta cautela nel somministrare associazioni di antagonisti neuro-ormonali a questa tipologia di paziente: solo il 24% viene trattato contemporaneamente con un ACE-inibitore e un betabloccante, circa il 9% assume contemporaneamente sia betabloccante sia antialdosteronico sia ACE-inibitore. Non ci sono pazienti in trattamento con la combinazione di ACE-inibitore più sartano più betabloccante e nemmeno con la quadruplice associazione.

Un'altra condizione che, spesso, coesiste nei pazienti con scompenso cardiaco è la BCPO; questa patologia ha, nella popolazione generale dell'Europa e Nord America, una prevalenza che oscilla dal 4 al 10%, ma nei pazienti con scompenso cardiaco tale prevalenza raggiunge il 20-30%¹²⁻¹⁵. L'ampia oscillazione della prevalenza di BPCO osservabile nello scompenso cardiaco potrebbe essere legata a diverse cause: prima di tutto i metodi utilizzati per la diagnosi di BPCO nei diversi studi (sintomi, prescrizioni o valutazioni spirome-

Tabella 4. Pazienti anziani con disfunzione renale*.

N. nel registro	638/12616 (5.1%)
N. con follow-up ad 1 anno	146/4817 (3.0%)
N. con dati di prescrizione	161/2636 (6.1%) (2003-2005)

* creatinina ≥ 2 mg/dl ed età ≥ 70 anni.

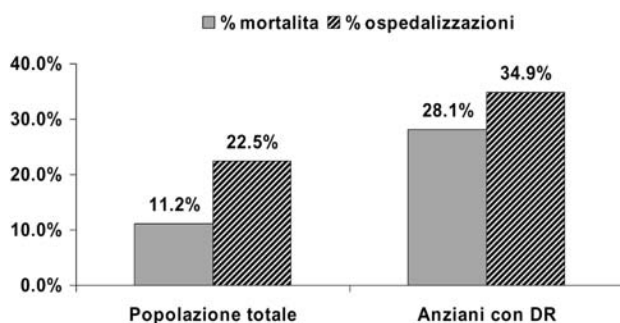


Figura 1. Pazienti anziani con disfunzione renale (DR): outcome ad 1 anno.

triche) e la mancanza di criteri diagnostici rigorosi. Indubbiamente le due condizioni coesistono in un numero abbastanza elevato di pazienti e tendono a rendere più severo il quadro clinico. Una maggiore prevalenza della BPCO nei pazienti con scempenso cardiaco è giustificata sia dal fatto che ambedue sono patologie dell'età avanzata, sia dalla presenza di fattori di rischio comuni: ad esempio il fumo, fattore di rischio per la BPCO, ma anche per la cardiopatia ischemica per la quale, inoltre, la bronchite cronica è stata identificata come predittore indipendente^{16,17}. La presenza di BPCO può rendere complicato il trattamento dei pazienti con scempenso cardiaco dal momento che alcuni farmaci raccomandati per trattare quest'ultimo possono peggiorare i sintomi polmonari e altri, usati per la terapia della BPCO, possono aggravare le patologie cardiovascolari¹⁸⁻²⁰. Alcuni dati relativi ad un'analisi condotta su pazienti con postinfarto e BPCO riportano una riduzione del rischio relativo di morte del 40% a 2 anni di follow-up (rischio relativo 0.60, intervallo di confidenza 95% 0.57-0.63) per i pazienti trattati con betabloccanti rispetto ai non trattati²¹. In ogni caso, evidenze dirette di efficacia dell'uso di betabloccanti nello scempenso cardiaco e nella BPCO non esistono e nonostante il fatto che la malattia ostruttiva polmonare, senza evidenze di reversibilità, non sia una controindicazione assoluta all'uso di queste molecole, questa categoria di farmaci continua ad essere prescritta in misura ridotta nei pazienti con BPCO^{22,23}.

I dati relativi all'impatto prognostico della presenza di BPCO nei pazienti con scempenso non sono molti. Nel registro IN-CHF, su 8267 pazienti con disponibilità del follow-up ad 1 anno, i pazienti con storia di BPCO erano 1144 (13.2%). Più spesso i pazienti con BPCO erano maschi, più anziani, in classe NYHA più avanzata e più frequentemente con eziologia ischemica (Tabella 6). La fibrillazione atriale veniva riscontrata significativamente più spesso nei pazienti con BPCO mentre non esistevano differenze significative per quanto riguarda le altre comorbidità quali l'anemia e il diabete.

Nella Tabella 7 sono riportate le percentuali dei pazienti trattati con i farmaci raccomandati o più comunemente usati nello scempenso: anche in questo caso le

Tabella 6. Pazienti con broncopneumopatia cronico-ostruttiva (BPCO) con follow-up ad 1 anno.

	No BPCO (n=7483)	BPCO (n=1144)	p
Età (anni)	62 ± 12	69 ± 9	0.0001
Sesso femminile	28.3%	17.8%	0.0001
Diabete	11.2%	12.8%	NS
Anemia	15.0%	16.4%	NS
Eziologia ischemica	38.9%	42.1%	0.045
Classe NYHA III-IV	28.4%	39.9%	0.0001
Fibrillazione atriale	20.7%	24.3%	0.0073

Tabella 7. Pazienti con broncopneumopatia cronico-ostruttiva (BPCO). Prescrizioni negli anni 2003-2005.

	No BPCO (n=5118)	BPCO (n=784)	p
ACE-I	73.9%	72.7%	0.49
ARB	14.1%	14.5%	0.75
ACE-I/ARB	86.4%	84.1%	0.077
Betabloccanti	59.3%	34.4%	<0.0001
Digitale	32.0%	37.4%	0.003
Diuretici	81.2%	92.9%	<0.0001
Nitrati	25.4%	37.2%	<0.0001

ACE-I = inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina; ARB = bloccanti recettoriali dell'angiotensina.

prescrizioni esaminate sono quelle relative ai pazienti arruolati negli ultimi 3 anni in modo tale da avere un quadro non solo aggiornato, ma anche non influenzato da quelle che sono state le nuove introduzioni sul mercato (sartani) e le variazioni delle indicazioni (betabloccanti). La quota di pazienti in trattamento con ACE-inibitori e sartani è simile nelle due popolazioni con e senza BPCO. L'utilizzo dei betabloccanti è significativamente meno frequente nei pazienti con BPCO, a conferma della perplessità dei medici curanti nell'uso di questa categoria di farmaci in particolari sottogruppi di pazienti, mentre farmaci quali nitrati, digossina e diuretici risultano maggiormente prescritti nella BPCO, forse anche in ragione della maggiore gravità clinica e sintomaticità. Ad 1 anno di follow-up più di un quarto dei pazienti affetti anche da BPCO era stato ospedalizzato in confronto al 21.6% dei pazienti senza BPCO (Figura 2). Nonostante un elevato numero di ricoveri per motivi cardiovascolari, non ci sono differenze significative fra i due gruppi nella frequenza di questo tipo di ricovero mentre la presenza di comorbidità sembra influenzare in misura maggiore i ricoveri per altre cause.

La mortalità totale ad 1 anno nei pazienti con BPCO è stata del 13.5% mentre in quelli senza BPCO la mortalità è stata del 10.8%. La morte per cause cardiovascolari

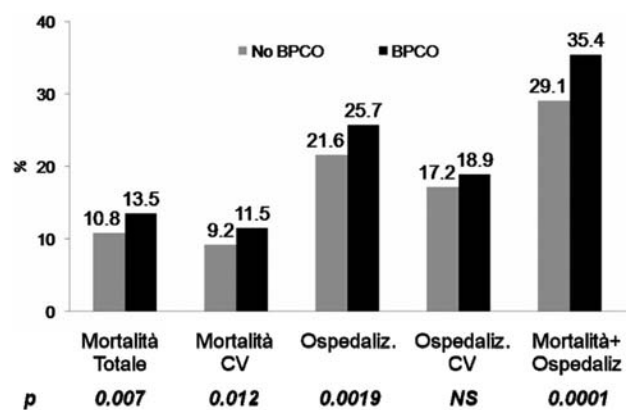


Figura 2. Pazienti con broncopneumopatia cronico-ostruttiva (BPCO): outcome ad 1 anno. CV = cardiovascolare.

scolari appare più frequente nei pazienti con BPCO mentre non si sono rilevate differenze, a dispetto di quanto visto per i ricoveri ospedalieri, nella mortalità per cause non cardiovascolari. Il valore prognostico della presenza di BPCO è stato confermato dall'analisi multivariata per quanto riguarda la probabilità di ospedalizzazione, ma la presenza di questa comorbilità non è risultata un predittore indipendente di mortalità totale ad 1 anno (Tabella 8).

Tabella 8. Registro IN-CHF. Analisi multivariata (1 anno di follow-up).

Effetto della presenza di broncopneumopatia cronico-ostruttiva su:	
- Mortalità totale	1.00 (0.88-1.19)
- Ospedalizzazioni	1.14 (1.01-1.30)
- Ospedalizzazioni non cardiovascolari	1.43 (1.11-1.85)

I dati del registro IN-CHF confermano quanto già evidenziato da altre esperienze che hanno posto l'attenzione sui pazienti del mondo reale. Lo scompenso cardiaco nel paziente anziano si associa più frequentemente ad altre condizioni morbose che rendono difficile la gestione clinica e possono condizionare morbilità e mortalità. La disfunzione renale, più facilmente identificabile, ha un indubbio peso prognostico e limita l'impiego dei trattamenti farmacologici raccomandati. La BPCO, di più difficile inquadramento diagnostico e non sempre documentata dalle adeguate indagini strumentali, condiziona un minor utilizzo di betabloccanti, un maggior numero di ospedalizzazioni, ma forse non un peggioramento della sopravvivenza. I pazienti anziani rappresentano una popolazione estremamente eterogenea e complessa per la dinamica interazione tra processo di invecchiamento, comorbilità, stato funzionale e psicocognitivo e fattori socioambientali; questi aspetti sottolineano ancora una volta l'importanza di una gestione multidisciplinare in cui convergano competenze cardiologiche, internistiche e geriatriche. Sono inoltre auspicabili specifiche iniziative, adeguatamente coordinate dalle Società Scientifiche, per migliorare le conoscenze sulla reciproca influenza delle varie comorbilità e sulla possibilità di implementare i trattamenti raccomandati per chiarire le reali possibilità di cura di questi soggetti ad alto rischio.

Riassunto

I pazienti con scompenso cardiaco del "mondo reale" sono spesso pazienti anziani e affetti da una serie di comorbilità che ne peggiorano la prognosi e rendono problematica la corretta applicazione dei suggerimenti terapeutici contenuti nelle linee guida. L'impatto prognostico negativo della presenza di comorbilità nello scompenso cardiaco è stato confermato anche dallo studio TEMISTOCLE condotto in Italia su pazienti ricoverati per scompenso cardiaco: la presenza di patologie concomitanti ha

prolungato significativamente la degenza e condizionato una mortalità intraospedaliera più elevata.

I pazienti ambulatoriali del registro IN-CHF hanno caratteristiche intermedie fra i pazienti dei trial e quelli della comune pratica clinica e la prevalenza di patologie concomitanti non è elevata.

Due delle comorbilità che rendono particolarmente fragili i pazienti sono la disfunzione renale, in particolare nei pazienti anziani e la broncopneumopatia cronico-ostruttiva (BPCO).

Mentre i dati in letteratura sono univoci rispetto al valore prognostico negativo della disfunzione renale sia negli anziani sia nei pazienti più giovani, ci sono maggiori controversie sul ruolo della BPCO. Entrambe queste patologie hanno costituito un criterio di esclusione dai maggiori trial di trattamento, principalmente per motivi di sicurezza, e i dati a disposizione sono scarsi. Nel registro IN-CHF i pazienti anziani con disfunzione renale (creatinina ≥ 2 mg/dl ed età ≥ 70 anni) costituiscono il 5.1% della popolazione; la prognosi ad 1 anno è decisamente peggiore di quella della popolazione generale, con una mortalità del 28.1% rispetto all'11.2% e una frequenza di ricovero ospedaliero del 34.9% rispetto al 22.5%. L'approccio terapeutico (l'analisi è riferita agli anni 2003-2005) risente della presenza di questa comorbilità: gli antagonisti del sistema renina-angiotensina sono utilizzati in misura significativamente minore in questi pazienti così come i betabloccanti, anche se per questi ultimi una limitazione aggiuntiva potrebbe essere quella relativa all'età avanzata dei pazienti. La prevalenza di BPCO è del 13.2%; questi pazienti appaiono più anziani e con sintomi clinici più severi; le prescrizioni mostrano un utilizzo significativamente meno frequente dei betabloccanti mentre sartani e inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina vengono prescritti in percentuale simile a quella dei pazienti senza BPCO. La presenza della patologia polmonare non sembra comunque influenzare la mortalità ad 1 anno, che non è significativamente diversa, mentre le ospedalizzazioni sono condizionate dalla presenza della patologia che fa aumentare, in particolare, i ricoveri legati alle cause non cardiovascolari.

Parole chiave: Comorbilità; Scompenso cardiaco.

Bibliografia

1. Di Lenarda A, Scherillo M, Maggioni AP, et al, for the TEMISTOCLE Investigators. Current presentation and management of heart failure in cardiology and internal medicine hospital units: a tale of two worlds. The TEMISTOCLE study. *Am Heart J* 2003; 146: E12.
2. Smith GL, Lichtman JH, Bracken MB, et al. Renal impairment and outcomes in heart failure: systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1987-96.
3. Smith GL, Shlipak MG, Havranek EP, et al. Race and renal impairment in heart failure: mortality in blacks versus whites. *Circulation* 2005; 111: 1270-7.
4. Dries DL, Exner DV, Domanski MJ, Greenberg B, Stevenson LW. The prognostic implication of renal insufficiency in asymptomatic and symptomatic patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 681-9.
5. Krumholz HM, Chen YT, Vaccarino V, et al. Correlates and impact on outcomes of worsening renal function in patients ≥ 65 years of age with heart failure. *Am J Cardiol* 2000; 85: 1110-3.
6. Shlipak MG. Pharmacotherapy for heart failure in patients with renal insufficiency. *Ann Intern Med* 2003; 138: 917-24.
7. Shlipak MG, Smith GL, Rathore SS, Massie BM, Krumholz HM. Renal function, digoxin therapy and heart failure outcomes: evidence from the digoxin intervention group trial. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2195-203.
8. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, et al, for the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of

- the European Society of Cardiology. 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. Ezekowitz J, McAlister FA, Humphries KH, et al, for the APPROACH Investigators. The association among renal insufficiency, pharmacotherapy and outcomes in 6427 patients with heart failure and coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1587-92.
 10. 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.
 11. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, et al. Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med* 2004; 351: 543-51.
 12. Halbert RJ, Isonaka S, George D, Iqbal A. Interpreting COPD prevalence estimates: what is the true burden of disease? *Chest* 2003; 123: 1684-92.
 13. Dahlstrom U. Frequent non-cardiac comorbidities in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2005; 7: 309-16.
 14. Vestbo J, Prescott E, Lange P, Schnohr P, Jensen G. Vital prognosis after hospitalization for COPD: a study of a random population sample. *Respir Med* 1998; 92: 772-6.
 15. Braunstein JB, Anderson GF, Gerstenblith G, et al. Noncardiac comorbidity increases preventable hospitalizations and mortality among Medicare beneficiaries with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1226-33.
 16. Haider AW, Larson MG, O'Donnell CJ, Evans JC, Wilson PW, Levy D. The association of chronic cough with the risk of myocardial infarction: the Framingham Heart Study. *Am J Med* 1999; 106: 279-84.
 17. Jousilahti P, Vartiainen E, Tuomiletho J, Puska P. Symptoms of chronic bronchitis and the risk of coronary disease. *Lancet* 1996; 348: 567-72.
 18. Gosker HR, Wouters EFM, van der Vusse GJ, Schols AM. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure: underlying mechanisms and therapy perspectives. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 1033-47.
 19. Suissa S, Hemmelgarn B, Blais L, Ernst P. Bronchodilators and acute cardiac death. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1598-602.
 20. Sholter DE, Armstrong PW. Adverse effects of corticosteroids on the cardiovascular system. *Can J Cardiol* 2000; 16: 505-11.
 21. Sackner-Bernstein JD. Practical guidelines to optimize effectiveness of beta-blockade in patients postinfarction and in those with chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2004; 93: 69B-73B.
 22. Shelton RJ, Rigby AS, Cleland JG, Clark AL. Effect of a community heart failure clinic on uptake of beta blockers by patients with obstructive airways disease and heart failure. *Heart* 2006; 92: 331-6.
 23. Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Cardioselective beta-blockers in patients with reactive airway disease: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2002; 137: 715-25.