- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sun, 13 Jul 2025, 08:07:09

Scompenso cardiaco refrattario. Modelli di gestione ospedaliera, ambulatoriale e domiciliare

Fabrizio Oliva, Gianfranco Alunni*

*Programma Insufficienza Cardiaca e Trapianto Cardiaco, Dipartimento Cardio-Toraco-Vascolare "A. De Gasperis", Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano, *Cardiologia Intensiva e Fisiopatologia Cardiovascolare, Università degli Studi, Perugia*

Key words:
Chronic heart failure; Management in cardiology; Medical therapy; Outpatient management.

Chronic heart failure is an enormous and growing public health problem and is reaching epidemic proportions. Its economic impact is dramatic; two thirds of expenses are for hospitalizations and relatively little is being spent for medications and outpatient visits. Most of the hospitalizations, deaths and costs are incurred by a relatively small minority of patients who may be described as having "complex", "advanced", "refractory" or "end-stage" heart failure; however, in essence they are patients who have severe symptoms and/or recurrent hospitalizations and/or emergency department visits despite maximal oral therapy. Many of the recommendations regarding the management of these patients are based more on experience than on evidence from controlled trials. This, because such patients require an individualized therapy which limits their inclusion in large trials and because support is less easily available when testing specific strategies than when testing specific agents.

Improving the treatment of this group of patients by optimizing their medical regimen, aggressive monitoring and providing early intervention to avert heart failure can reduce their morbidity, mortality and costs of care. Refractory heart failure is not a single disease and it is extremely unlikely that all patients should be treated in a similar manner; before selecting the appropriate therapy, the clinician must categorize and profile the patient. The first step should be a re-evaluation of the previous treatment because many patients are treated suboptimally. It is also important to identify reversible or precipitating factors. For patients with advanced heart failure, the initial goal of therapy is to improve symptoms; the next goal is to maintain the improvement and to prevent later deterioration. The appropriate treatment plan will reflect the presence of comorbidities, the patients' history regarding previous responses to therapy, their own expectations with regard to daily life. The most common symptoms causing hospitalizations are those related to congestion; the distinction between the rising filling pressures and low cardiac output puts the focus on the adjustment of further medical therapy. The persistence of congestion confers a worse prognosis and urgency for the consideration of surgical therapies. It has been repeatedly shown that in case of heart failure, fewer hospitalizations and lower costs are necessary after referral to programs that provide multidisciplinary care. This care includes heart failure physician specialists with specifically trained clinical nurses. Other important components of a comprehensive management program for advanced heart failure are patient education, rehabilitation and the availability of adequate social service.

We have entered a difficult era marked by a collision course between increasing scientific discoveries and restricted resources; a better care for heart failure, integrating improved medical practice with the necessity of bearing the financial pressures in mind, constitutes a great opportunity for medicine.

(Ital Heart J Suppl 2002; 3 (8): 837-850)

© 2002 CEPI Srl

Ricevuto l'1 luglio 2002; accettato l'8 luglio 2002.

Per la corrispondenza:

Dr. Fabrizio Oliva

Cardiologia 2
Sezione Trapianti
Dipartimento
Cardio-Toraco-Vascolare
"A. De Gasperis"
Ospedale Niguarda
Ca' Granda
Piazza Ospedale
Maggiore, 3
20162 Milano

L'insufficienza cardiaca è una patologia il cui peso epidemiologico è elevato ed in costante crescita; ciò comporta per molti milioni di individui una riduzione sia della qualità di vita che della sua durata, creando un ulteriore aggravio sulle limitate risorse sanitarie[1]. Tuttavia la maggior parte delle ospedalizzazioni e dei decessi ed i costi elevati riguardano una relativamente piccola minoranza di pazienti con scompenso avanzato; i pazienti in classe funzionale NYHA III o IV consumano più del 90% delle risorse totali devolute al trattamento dello scompenso cardiaco[2]. L'insufficienza cardiaca refrattaria può essere definita come quella condizione caratterizzata da sintomi a riposo o nelle attività minime nonostante terapia orale massimale con i farmaci di documentata efficacia. In questo ambito non esistono vere e proprie linee guida ma consensi tra esperti e loro opinioni; è questa una popolazione molto disomogenea, con frequenti patologie associate, per la quale è difficile progettare grandi trial. Questi pazienti richiedono infatti un'attenta individualizzazione della terapia ed anche i supporti economici per valutare specifiche strategie sono minori rispetto a quelli

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sun, 13 Jul 2025, 08:07:09

che si rendono disponibili per testare un agente farmacologico.

Migliorare il trattamento di questi soggetti tentando un'ulteriore ottimizzazione del regime terapeutico, monitorarli in modo più aggressivo e prevedere un intervento più tempestivo per evitare uno scompenso acuto può ridurre la loro morbidità, mortalità ed i costi assistenziali.

L'attuale trattamento dello scompenso cardiaco, in particolare di quello avanzato, non raggiunge purtroppo gli obiettivi chiave suddetti. Le attuali strategie terapeutiche producono infatti soltanto un minimo miglioramento della qualità di vita[3]. Le statistiche riguardanti le riammissioni ospedaliere forniscono ulteriori evidenze sull'inadeguato controllo della sintomatologia, con un tasso di ricoveri per scompenso cardiaco che corretto per età aumenta di circa il 10% per anno; lo scompenso cardiaco resta la causa principale dei ricoveri ospedalieri nel gruppo di soggetti di età > 65 anni[4]. L'insufficienza cardiaca comporta anche un elevato tasso di mortalità; nello studio Framingham[5] il 70% dei pazienti con scompenso cardiaco sintomatico è deceduto entro 5 anni dalla diagnosi.

Esistono numerose possibili ragioni per spiegare i limiti delle attuali strategie terapeutiche dello scompenso cardiaco; le motivazioni si riscontrano in tutte le varie fasi della malattia ma in quella di refrattarietà ogni problematica viene spesso amplificata.

La diagnosi è a volte tardiva, l'1-2% degli adulti normali presenta una disfunzione ventricolare sinistra asintomatica[6] per cui molti pazienti non vengono identificati in maniera tempestiva. Il riconoscimento dello scompenso cardiaco in fase avanzata può associarsi alla scarsa conoscenza delle innovazioni terapeutiche ed alla riluttanza nell'utilizzo di nuovi approcci di trattamento.

La comparsa di effetti collaterali può portare ad una scarsa adesione al trattamento; ciò può anche avvenire per la mancanza di una rapida eliminazione della sintomatologia oppure per la complessità del regime terapeutico e la difficoltà a mantenerlo nella vita di tutti i giorni.

I farmaci comunemente utilizzati per la terapia dello scompenso cardiaco sono poi accompagnati da una serie di limitazioni e potenziali effetti avversi che ne riducono l'efficacia complessiva.

Tali condizioni, insieme alla storia naturale delle varie patologie di cui lo scompenso è la via ultima comune, portano in una non bassa percentuale ad un quadro di insufficienza cardiaca refrattaria in cui aspetti gestionali organizzativi e terapeutici si fondono mettendo a dura prova le strutture sanitarie sia nella fase di ospedalizzazione che in quella ambulatoriale e domiciliare. Cercheremo in questo capitolo di analizzare le principali problematiche dell'argomento e di valutare quali possono essere gli attuali approcci nel trattamento di questi pazienti, ben consci di essere ancora lontani dalla completa soluzione del problema.

Ottimizzazione della terapia standard

Il paziente con insufficienza cardiaca avanzata può presentare fasi di relativa stabilità clinica ma può facilmente andare incontro ad instabilizzazione con quadri di refrattarietà fino ad uno scompenso intrattabile. I grandi progressi compiuti nel trattamento dei pazienti con insufficienza cardiaca nel corso delle ultime due decadi, sono il risultato di ampi trial ben condotti sotto il profilo metodologico e quindi l'indicazione all'utilizzo dei farmaci in grado di contrastare l'attivazione neurormonale e l'adeguamento degli altri presidi farmacologici capaci di ridurre i sintomi esiste per tutti i gradi di questa malattia[7]. Purtroppo non sempre le linee guida trovano un'applicazione nella pratica clinica e quindi il primo passo, in particolare nei pazienti che giungono per la prima volta alla nostra osservazione, è quello di verificare se realmente siamo di fronte ad uno scompenso refrattario rivalutando il trattamento farmacologico in corso prima della instabilizzazione. Era realmente ottimizzato? Gli eventuali effetti collaterali che impedivano l'utilizzo o l'adeguamento posologico dei farmaci raccomandati non erano in nessun modo superabili o limitabili?

Fattori precipitanti e/o reversibili

A volte è poi possibile identificare eventi extracardiaci o comportamenti non corretti responsabili del peggioramento dell'insufficienza cardiaca fino ad allora stabile. La valutazione dei possibili effetti precipitanti e del loro trattamento deve essere fatta caso per caso. Sebbene raramente l'insufficienza cardiaca sia una sindrome curabile, vi è un certo numero di fattori che sono reversibili e che possono giocare un ruolo rilevante nel deterioramento clinico acuto. Ricordiamo tra questi: aritmie, disfunzioni valvolari, il peggioramento o la sovrapposizione di un'ischemia miocardica, malattie del pericardio, tireotossicosi. Nell'evidenziare queste condizioni sono già a volte importanti l'anamnesi, l'esame obiettivo e l'ECG; un ecocardiogramma deve comunque sempre essere eseguito se mai effettuato prima. Nel sospetto di un quadro intermittente o persistente di ischemia miocardica è indicata l'esecuzione di test non invasivi o di coronarografia; la rivascolarizzazione anche parziale pur non restaurando una normale funzione contrattile né modificandola può prevenire fasi di deterioramento clinico e migliorare la sopravvivenza[8,9]. Il peggioramento di un'insufficienza mitralica funzionale è spesso un fattore importante nelle condizioni di refrattarietà; la riparazione valvolare od un trattamento più aggressivo con vasodilatatori può migliorare o stabilizzare il paziente[10,11]. Nel paziente con fibrillazione atriale cronica il ripristino di ritmo sinusale od un migliore controllo della frequenza possono favorire la stabilità. Anche un'ipertensione non controllata, se pur non comune in un paziente con

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sun, 13 Jul 2025, 08:07:09

insufficienza cardiaca refrattaria, può provocare esacerbazioni acute.

Di fronte ad una condizione di refrattarietà devono anche essere considerati e seguiti nel tempo una serie di fattori comportamentali del paziente. Possono infatti precipitare una condizione di scompenso un'inadeguata introduzione di sodio nella dieta, un persistente abuso di bevande alcoliche ed una non corretta assunzione dei farmaci. Un supporto educazionale adeguato dei pazienti e delle loro famiglie è uno degli aspetti fondamentali del trattamento dei soggetti con insufficienza cardiaca avanzata o refrattaria[12]. Non bisogna poi dimenticare la possibilità di un peggioramento clinico correlato all'utilizzo di farmaci. Alcuni calcioantagonisti (diltiazem e nifedipina) ed agenti antiaritmici possono deprimere la funzione contrattile del miocardio; gli agenti antinfiammatori non steroidei causare ritenzione di sodio e liquidi; teofillinici e broncodilatatori beta-agonisti favorire tachicardizzazione e aritmie.

Gestione ospedaliera

In una situazione di instabilità non grave o nel paziente noto con insufficienza cardiaca cronica severa in follow-up stretto si possono inizialmente mettere in atto contromisure terapeutiche ambulatoriali. Quando non vi sia una risposta soddisfacente agli adeguamenti terapeutici o ci si trovi di fronte ad un paziente che lamenta nelle attività minime e/o a riposo segni/sintomi di congestione polmonare e/o periferica e/o di bassa portata o comunque si tratti del primo episodio di refrattarietà vi è l'indicazione all'ospedalizzazione. L'ospedale rende possibile l'integrazione di figure professionali e competenze diverse ed anche l'impostazione e la verifica immediata della terapia.

Di fatto il ricovero è sempre necessario in pazienti con:
- edema polmonare o dispnea a riposo con ortopnea;
- anasarca o severi edemi declivi con grave congestione venosa e/o oligoanuria;
- ipotensione sintomatica o, anche se asintomatica, se la pressione arteriosa sistolica è < 80 mmHg;
- aritmie minacciose o sintomatiche;
- nuova evidenza clinica e/o strumentale di ischemia miocardica;
- danno parenchimale in progressione;
- grave squilibrio elettrolitico e/o acidosi;
- eventi infettivi con significativo peggioramento dell'insufficienza cardiaca.

L'ambiente di ricovero è inevitabilmente influenzato dalle realtà locali e indipendentemente dalla definizione contano le reali possibilità di cura. Un accesso in cardiologia deve essere previsto per quei pazienti in cui siano riconosciuti come fattori scatenanti aritmie o ischemia miocardica, che necessitino di monitorizzazione, di utilizzo di ultrafiltrazione o contropulsazione aortica, che abbiano in corso dosi medio-elevate di inotropi. Si tende anche a preferenziare un ricovero in ambito specialistico per pazienti con stato extracardiaco integro e di età non superiore ai 75 anni, mentre i soggetti con malattia cronica, età più avanzata e/o la cui prognosi è condizionata da patologie non cardiologiche vengono di solito ricoverati in ambito internistico. La necessità di supporto ventilatorio inevitabilmente prevede la degenza in terapia intensiva.

Inquadramento iniziale. È importante al momento dell'ingresso in ospedale l'acquisizione di una serie completa di informazioni che costituiranno la base per prescrivere le prime cure, definire i criteri di sorveglianza e verificare l'effetto terapeutico nelle ore e giorni successivi.

La raccolta anamnestica deve essere esauriente, mirata all'identificazione delle possibili concause e/o fattori scatenanti lo scompenso acuto; è necessario annotare il trattamento farmacologico in corso prima del ricovero per capire il livello di ottimizzazione ed i conseguenti aspetti prognostici.

Deve essere eseguito un approfondito esame obiettivo, un ECG, una radiografia standard del torace (se possibile in due proiezioni), la batteria completa degli esami ematochimici.

L'emogasanalisi arteriosa verrà effettuata in presenza di segni clinici di bassa portata, dispnea importante, dolore toracico, storia di broncopneumopatia cronica ostruttiva.

In questi pazienti è importante avere a disposizione un catetere venoso per garantire la somministrazione di farmaci e l'eventuale reintegrazione di elettroliti. Nei pazienti che necessitano di terapia infusiva non complessa (diuretici e vasodilatatore venoso) può essere sufficiente il posizionamento di un catetere venoso periferico; nel caso di instabilità clinica con necessità di infusioni plurime è fondamentale il posizionamento di un catetere venoso centrale di calibro adeguato, a più lumi, che permetta l'infusione in vie indipendenti. Per l'infusione di inotropi e vasodilatatore arterioso è pressoché indispensabile l'impiego di pompe d'infusione che assicurano una somministrazione precisa ed un rapido aggiustamento delle dosi.

Obiettivi del ricovero. Nel paziente ricoverato con un quadro di scompenso cardiaco refrattario si può considerare un piano di attività con tre fasi: a breve termine, a medio termine e di pianificazione alla dimissione.

Nella prima fase che segue l'ingresso del paziente l'obiettivo principale è di migliorare i sintomi, ricercando, se non nota, un'eventuale diagnosi eziologica o la causa di aggravamento. Importante è anche la valutazione del profilo di rischio del soggetto. La fase successiva deve essere dedicata a rivalutare ed impostare la terapia di fondo, proseguendo l'inquadramento diagnostico e prognostico ed educando il paziente all'autogestione di alcuni aspetti terapeutici. Infine prima della dimissione è importante verificare la stabilità del pa-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sun, 13 Jul 2025, 08:07:09

ziente nelle attività minime quotidiane, la sua aderenza alle prescrizioni terapeutiche, mettendo anche in luce l'eventuale presenza di problemi sociali che ne possono condizionare l'andamento clinico. È questo anche il momento in cui decidere il piano di follow-up sulla base dell'inquadramento diagnostico e prognostico e delle possibili opzioni di cura.

Il piano di cura deve essere sempre individualizzato in rapporto agli obiettivi del singolo paziente e alle reali possibilità di raggiungerli, considerando le comorbidità, la precedente risposta alle terapie, le aspettative del soggetto in termini di sopravvivenza e qualità di vita. Le preferenze del paziente non sono sempre in sintonia con le valutazioni del clinico riguardanti qualità di vita e prognosi. Dopo l'acquisizione delle informazioni necessarie sullo stato della malattia, le opzioni di trattamento e le possibilità di risposta devono essere discusse con il paziente per concordare di comune accordo il futuro iter terapeutico. Un trattamento intensivo prolungato può avere significato nel paziente che ha la possibilità di giungere ad un trapianto cardiaco mentre la prospettiva di un lungo periodo di infusione di inotropi domiciliare e/o trattamento dialitico può non essere accettato dal paziente stesso condizionando quindi anche il nostro atteggiamento nelle procedure di rianimazione. Vi sono pazienti che rispetto alla prospettiva di ripetute e prolungate ospedalizzazioni preferiscono sottoporsi a trattamento diuretico domiciliare per via endovenosa. In linea generale un approccio terapeutico aggressivo con monitorizzazione emodinamica sembra avere maggiore utilità nei pazienti in cui non è mai stato precedentemente testato mentre non ha senso il ripeterlo in modo seriato. Il colloquio riguardante le opzioni terapeutiche e la prognosi deve coinvolgere spesso anche i parenti del paziente e questo vale soprattutto per i pazienti anziani; può essere espresso disagio di fronte alla prospettiva di un decesso a domicilio tenendo anche conto che attualmente le reti di assistenza sul territorio per questi pazienti sono ancora molto limitate e che è difficile prevedere con buona approssimazione l'evento finale.

Orientamenti terapeutici e profili di scompenso. Nel paziente gravemente instabile e critico è necessario un trattamento di impatto immediato sul profilo emodinamico[13]. I sintomi che più frequentemente portano questi pazienti al ricovero sono quelli congestizi che possono interessare prevalentemente il versante sinistro con ortopnea e dispnea o il sistema venoso periferico con ascite ed edemi declivi. La dispnea e l'affaticamento per sforzi minimi possono manifestarsi sia per un quadro congestizio che per uno da bassa portata, ma quest'ultimo raramente è evidente fino a quando le pressioni di riempimento sono normali. Quindi nella maggior parte dei pazienti con scompenso cardiaco refrattario l'iniziale obiettivo di riduzione dei sintomi coincide con la riduzione della congestione. Nei pazienti in cui il quadro clinico è ambiguo, il trattamento iniziale mira comunque a ridurre il sovraccarico di liquidi sorvegliando attentamente la comparsa di segni di ipovolemia, quali l'ipotensione ortostatica e la tachicardia.

Diuretici. I diuretici sono i farmaci sintomatici essenziali per risolvere il quadro congestizio; i farmaci di scelta sono i diuretici dell'ansa, la cui somministrazione endovenosa evita le incertezze sull'assorbimento *per os* e permette la verifica dell'efficacia. Possono essere utilizzate diverse modalità:
- boli ad alte dosi in più somministrazioni, in caso di necessità di effetto immediato e di insufficienza renale acuta o cronica con pressione arteriosa sistemica adeguata;
- boli a dosi ridotte, per prevalenza del quadro di bassa portata sul quadro congestizio;
- infusione continua, se necessitano dosi medie o alte ma coesiste intolleranza emodinamica ai boli.

Non esiste un limite massimo teorico alla dose di diuretico, ma esistono degli elementi che suggeriscono una scarsa probabilità di vantaggio e la presenza di rischi potenziali con ulteriore incremento della dose: bassa pressione venosa centrale, ipotensione sintomatica a riposo o nelle attività minime, emoconcentrazione, iperazotemia sproporzionata alla creatininemia, iponatriemia. In caso di iponatriemia con resistenza al diuretico si può tentare un cauto reintegro del sodio e aumento della dose di diuretico. L'associazione di tiazidici è utile a potenziare l'effetto e a contenere le dosi dei diuretici dell'ansa in assenza di iponatriemia e di insufficienza renale significativa. In caso di ipokaliemia l'utilizzo di risparmiatori di potassio è da preferire alla reintegrazione elettrolitica per la sommazione dell'effetto diuretico e i vantaggi metabolici di questi farmaci. La riduzione di elevate pressioni di riempimento permette anche una riduzione del rigurgito mitralico ed un incremento della portata cardiaca[14].

Il ruolo dell'ultrafiltrazione veno-venosa continua nel trattamento dell'insufficienza cardiaca non è stato ancora chiaramente definito. Viene spesso usata come ultima risorsa in pazienti con sovraccarico massivo di volume, resistente a terapia diuretica ad elevato dosaggio[15]. Sebbene si sia dimostrata una terapia efficace in alcuni pazienti, la maggior parte della letteratura esistente sull'argomento riguarda la tollerabilità ed i benefici dell'ultrafiltrazione in pazienti con scompenso di grado moderato in cui una vera resistenza al diuretico non è stata dimostrata. Tale terapia dovrebbe essere presa in considerazione nei pazienti con una o più delle seguenti caratteristiche, specie in caso di mancata risposta a trattamento intensivo condotto per 24-48 ore:
- grave congestione periferica con iponatriemia resistente alla terapia convenzionale;
- insufficienza renale con oliguria;
- aumento della pressione venosa sistemica proporzionalmente superiore all'aumento della pressione capillare polmonare.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sun, 13 Jul 2025, 08:07:09

La sottrazione di liquidi deve essere continua e graduale; l'ultrafiltrazione può essere sospesa quando si sia ristabilita un'adeguata funzione renale e/o si sia ottenuta una riduzione dell'accumulo di liquidi.

Vasodilatatori. Nel trattamento cronico dei pazienti con insufficienza cardiaca conta maggiormente l'effetto neurormonale (che si traduce in effetto biologico) rispetto a quello emodinamico, e questo è confermato nei grandi trial dall'efficacia in termini prognostici dei farmaci che contrastano l'attivazione neuroendocrina, mentre negativo per la mortalità è stato l'utilizzo di inotropi e vasodilatatori puri[16-19]. Tuttavia nel paziente con scompenso cardiaco refrattario quando un aggressivo trattamento diuretico, associato alla terapia cronica, non permette un adeguato miglioramento clinico, l'uso ragionato di vasodilatatori ed inotropi può essere importante per sostenere la funzione circolatoria e la perfusione parenchimale; l'obiettivo è quello di stabilizzare il quadro clinico e costituire un trattamento ponte all'instaurazione o alla ripresa della terapia di fondo, oppure a soluzioni di tipo interventistico quali il trapianto cardiaco o l'assistenza meccanica[13]. Questi pazienti come già accennato mal si prestano al modello di studio del trial clinico randomizzato, sia per la complessità dei fattori in gioco, sia per l'impossibilità a "non fare" in condizioni di pericolo imminente. In ogni singolo paziente di questo gruppo ad alto rischio e ad alto consumo di risorse andrà valutata la risposta alle cure impostate e l'effettivo bilancio tra effetti desiderati e indesiderati dei farmaci.

Il vasodilatatore di scelta è il nitroprussiato di sodio, che ottiene una riduzione delle resistenze periferiche e vascolari polmonari, con riduzione delle pressioni di riempimento e dell'insufficienza mitralica secondaria; questi effetti si traducono in un consistente aumento della portata anterograda nella maggior parte dei pazienti, con potenziamento della diuresi e miglioramento dell'ossigenazione[20]; per ridurre il rischio di ipotensione si può iniziare a dosi molto basse. I nitrati, considerati comunemente più maneggevoli, non risultano altrettanto vantaggiosi sotto il profilo emodinamico. Sono dunque indicati nei pazienti con ischemia documentata che risente favorevolmente di tali farmaci ed in quelli con pressione venosa centrale elevata in misura superiore alla pressione capillare.

Inotropi. Questi farmaci sono riservati ai pazienti nei quali è presente grave ipotensione e/o grave sindrome da bassa portata o nei quali il trattamento con diuretici e vasodilatatori è insufficiente o precluso dall'ipotensione. Il loro utilizzo non necessita obbligatoriamente di un'iniziale monitorizzazione emodinamica soprattutto quando la diagnosi e le condizioni di circolo sono ben caratterizzate.

La dobutamina è la molecola di più comune impiego nei pazienti con quadro prevalente di bassa portata[21]; la sua peculiarità è rappresentata dal fatto che, oltre all'effetto inotropo, a livello dei vasi periferici esercita un'azione vasodilatatrice con un limitato aumento del consumo di ossigeno. L'azione molteplice della dopamina, nei diversi range di dosaggio la rende utile in monoterapia o in associazione con altri inotropi. L'impiego dell'adrenalina è limitato ai casi di grave ipotensione, necessità di effetto inotropo immediato, ipotensione in corso di trattamento con altri inotropi. La noradrenalina per il suo importante effetto vasocostrittore trova impiego nei casi di shock settico con grave ipotensione e vasodilatazione, alle dosi minime necessarie per sostenere il circolo. Gli inibitori delle fosfodiesterasi[22] presentano il vantaggio di agire con un meccanismo postrecettoriale e quindi indipendentemente dallo stato dei recettori beta-adrenergici che possono essere meno efficienti nei pazienti con insufficienza cardiaca per il noto fenomeno della "down-regulation" o per iperstimolazione dopo trattamento protratto con simpatico-mimetici o inattivati dalla terapia cronica con betabloccanti. Quando si somministra un beta-adrenergico in presenza di un betablocco l'azione beta-agonista risulta bloccata dall'agonista recettoriale, e quindi può essere necessario un iperdosaggio di dobutamina per aumentare la portata con incremento significativo della frequenza cardiaca e della pressione capillare. Per contro l'efficacia degli inibitori della fosfodiesterasi potrebbe essere potenziata dal pretrattamento con betabloccanti, che attenuano l'"up-regulation" della proteina Gi, la quale inibisce l'accoppiamento dei recettori $beta_2$ con l'adenilatociclasi. In altre parole la terapia con betabloccante non interferirebbe con l'aumento dell'inotropismo e faciliterebbe la vasodilatazione periferica determinata da questi farmaci.

Può risultare difficile verificare l'adeguatezza di un regime orale dopo la recente somministrazione di inotropi; tale trattamento comunque dovrebbe essere sospeso gradualmente ed almeno 48 ore prima della dimissione.

Per quanto concerne la monitorizzazione emodinamica invasiva le indicazioni variano molto da centro a centro; in linea di massima la maggior parte dei pazienti con sovraccarico di volume e sufficienti condizioni di perfusione può essere inizialmente trattata in modo empirico con diuretici. Qualora non si ottenga un'adeguata riduzione dei segni congestizi o tale riduzione sia accompagnata da ipotensione sintomatica o da peggioramento della funzionalità renale, la monitorizzazione invasiva potrà fornirci informazioni più precise riguardo a pressioni di riempimento e portata cardiaca e guidare i nostri successivi passi terapeutici. I pazienti in cui è fin dall'inizio indicata una monitorizzazione emodinamica invasiva sono quelli in cui oltre ad uno scompenso refrattario concomitano condizioni quali una broncopneumopatia cronica severa, insufficienza renale cronica di grado moderato-severo, ischemia acuta od infezioni. Vi sono alcuni centri che frequentemente ricorrono alla monitorizzazione emodinamica come guida nel trattamento di questi pazienti uti-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sun, 13 Jul 2025, 08:07:09

lizzando corsie intermedie non intensive specificamente attrezzate, che permettono un contenimento dei costi[22].

Modificazioni della terapia standard. Nelle fasi di acuzie, il trattamento farmacologico cronico con ACE-inibitori deve essere mantenuto o adeguato in termini posologici nei limiti in cui è permesso dal profilo emodinamico ed ematochimico del paziente. La somministrazione viene interrotta in caso di ipotensione marcata (pressione arteriosa sistolica < 90 mmHg dopo riduzione posologica), insufficienza renale acuta o in aggravamento, rilevanti problemi di assorbimento. Per quanto concerne la terapia betabloccante un'interruzione drastica può essere azzardata, soprattutto in pazienti con storia recente di angina o aritmie ventricolari, e può anche sfociare in un ulteriore deterioramento clinico.

Nella fase intermedia, l'obiettivo è di migliorare l'assetto neuroendocrino ed adeguare la terapia, in modo tale da permettere il consolidamento della stabilità raggiunta e favorirne il mantenimento anche dopo la dimissione. Un attento adeguamento terapeutico è infatti in grado di ridurre le recidive di scompenso acuto che si verificano in un terzo dei pazienti ospedalizzati e con maggior frequenza in quelli con insufficienza cardiaca avanzata.

Si cerca di reintrodurre od ottimizzare prima l'ACE-inibitore e successivamente il betabloccante. Per quanto concerne l'ACE-inibitore si devono inizialmente utilizzare basse dosi refratte di farmaco, somministrate in orari diversi rispetto al diuretico, eventualmente prolungando il supporto inotropo a basso dosaggio, accettando anche lievi valori di insufficienza renale. Per limitare al minimo il rischio di ipotensione e di insufficienza renale viene a volte preferito un ACE-inibitore a breve emivita; la riduzione della dose di diuretico può permettere di tollerare meglio l'incremento della dose di ACE-inibitore, ma bisogna sorvegliare attentamente il peso corporeo. I dosaggi saranno progressivamente e gradualmente aumentati fino alla dose massima tollerata o a dosaggi standard. I sartani saranno preferiti agli ACE-inibitori in caso di effetti collaterali (ad esempio tosse).

I betabloccanti possono essere introdotti anche nei pazienti con scompenso cardiaco severo in assenza di importanti segni congestizi, in terapia con diuretici e.v. ma già svezzati da inotropi e vasodilatatori da almeno alcuni giorni (minimo 4). In questi casi la titolazione prevederà dosi molto basse e lenti incrementi. Il paziente andrà costantemente controllato in termini di soggettività, obiettività, pressione arteriosa, diuresi e frequenza cardiaca.

Il problema più comune nella fase di stabilizzazione è una ripresa dei sintomi correlata a ritenzione di liquidi; la necessità di supplementi di diuretico e.v. predimissione è segno premonitore di deterioramento clinico a domicilio. Il dosaggio di diuretico in cronico è solitamente inferiore a quello utilizzato nella fase di acuzie, ma non è necessariamente costante con possibilità di adeguamenti in fasi diverse della storia clinica del paziente. Farmaci di scelta sono i diuretici dell'ansa (furosemide, torasemide); quando il dosaggio quotidiano di furosemide supera gli 80 mg è preferibile ricorrere ad una seconda somministrazione (meglio a metà pomeriggio per evitare al paziente un'eccessiva diuresi notturna). Nei pazienti con tendenza a congestione nonostante l'assunzione di un elevato dosaggio di diuretico dell'ansa si può associare, anche solo periodicamente, un tiazidico (ad esempio metolazone) con attento monitoraggio del quadro elettrolitico. In questi soggetti con insufficienza cardiaca avanzata è poi indicato anche l'utilizzo di spironolattone per la sua azione antialdosteronica; ha un effetto diuretico limitato ma può ridurre la necessità di supplementi di potassio. Esiste un rischio di iperkaliemia nei pazienti che assumono ACE-inibitore, soprattutto quando concomiti insufficienza renale e/o abuso di antinfiammatori non steroidei.

Nella fase di predimissione oltre ad un'ulteriore ottimizzazione del trattamento farmacologico ed alla verifica della stabilità clinica è importante fornire al paziente istruzioni su quello che dovrà essere l'igiene di vita a domicilio, sul regime dietetico, sugli orari di assunzione, le caratteristiche e gli effetti collaterali dei farmaci, su quali dovranno essere i sintomi d'allarme di un possibile iniziale deterioramento, su quali prime contromisure prendere e su quando mettersi in contatto con i curanti. Questi ultimi devono anche cercare di capire qual è il livello di comprensione e di aderenza alle prescrizioni del paziente, fattori che spesso, insieme anche alla realtà sociale, condizionano in modo rilevante l'andamento clinico. Il piano futuro di follow-up, come vedremo più avanti, deve tener conto anche di questi aspetti oltre che dell'inquadramento diagnostico e prognostico e delle possibili opzioni di cura.

Terapia non farmacologica. Nel corso della degenza ospedaliera vi sono vari aspetti terapeutici non farmacologici che hanno comunque un ruolo rilevante nel paziente con scompenso cardiaco refrattario.

La fisioterapia è molto importante in questi pazienti con lunghi periodi di allettamento; è necessario sottoporli ad esercizi di mobilizzazione passiva per ridurre i danni muscolari da inattività. Successivamente, quando il paziente sarà in grado di alzarsi, si passerà ad un programma di mobilizzazione attiva anche con esercizi di ginnastica respiratoria che facilitino la distensione polmonare e la rimozione di secrezioni. In modo graduale il paziente dovrà eseguire da solo più volte nell'arco della giornata gli esercizi consigliati.

Un altro aspetto fondamentale è l'alimentazione che dovrà prevedere, sotto controllo del nutrizionista e/o dietista, il frazionamento dei pasti in piccoli spuntini nell'arco della giornata e la regolamentazione dell'apporto salino. Spesso questi pazienti sono sottoalimentati; se ancora presente una residua alimentazione spontanea si deve cercare di mantenerla associando una nu-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sun, 13 Jul 2025, 08:07:09

trizione artificiale di complemento altrimenti si passerà ad una nutrizione artificiale totale.

Per quanto concerne l'apporto idrico viene consigliato un introito < 1000 ml/die o anche inferiore in caso di iponatriemia.

L'ossigenoterapia trova indicazione nei pazienti con dispnea e pressione arteriosa parziale di ossigeno < 60 mmHg o saturazione < 90% o con dispnea intensa, edema o pre-edema polmonare; in questi ultimi casi può trovare indicazione un'assistenza ventilatoria. Quando prevale la congestione polmonare, ma la performance dei muscoli respiratori è ancora accettabile, si ricorre alla ventilazione assistita con pressione positiva con respiratori collegati alla mascherina e guidati dal paziente. Quando nell'insufficienza respiratoria è determinante il deficit muscolare è invece necessaria la ventilazione meccanica con intubazione.

Inquadramento prognostico. La risoluzione del quadro congestizio, la riduzione o la scomparsa dei sintomi e segni di bassa portata, la riduzione della frequenza cardiaca (< 100 b/min), il miglioramento emodinamico (indice cardiaco > 2.2 l/min/m^2, pressione di incuneamento capillare polmonare < 18 mmHg, pressione venosa centrale < 12 mmHg, scomparsa del pattern restrittivo del flusso transmitralico) e la normalizzazione della funzione d'organo sono gli indici di successo terapeutico e della possibilità di svezzare il paziente dal trattamento e.v.[23]. Questi pazienti possono essere definiti come "responders" ed essere dimessi in follow-up ambulatoriale, tenendo però presente che la storia di ricovero con necessità di trattamento inotropo caratterizza pazienti ad alto rischio (ad eccezione dei soggetti con esordio di malattia recente, la cui prognosi non è immediatamente delineabile, o di pazienti in trattamento prericovero palesemente inadeguato). Per inquadrare la prognosi del paziente superata la fase di refrattarietà, va inoltre tenuto presente il diverso significato di una stabilizzazione ottenuta con l'impiego di farmaci che contrastano l'attivazione neuroendocrina (ACE-inibitori e betabloccanti) rispetto a quella ottenuta con l'impiego di diuretici ad alte dosi.

Vi sono poi altri pazienti che possono essere definiti come "responders" parziali, i quali raggiungono un'iniziale stabilità, ma presentano ricadute a breve distanza dalla sospensione della terapia e.v. Questi soggetti devono essere rivalutati criticamente per verificare se è possibile ottenere un miglioramento stabile con variazioni terapeutiche (ad esempio, riduzione del diuretico a favore di un potenziamento dell'ACE-inibitore, aggiunta di sartano, introduzione della digitale, abolizione dell'antiaritmico, introduzione attenta del betabloccante) o con procedure interventive (ad esempio stimolazione biventricolare). In caso contrario potrà essere preso in considerazione l'utilizzo di un trattamento domiciliare con inotropi in regime intermittente o continuo; questi pazienti se idonei dovrebbero essere candidati a trapianto cardiaco.

Altri pazienti infine non raggiungono una reale stabilità ("non responders"), non sono svezzabili dalla terapia infusionale o necessitano di incremento progressivo dei dosaggi di diuretico e/o inotropi. In assenza di controindicazioni questi pazienti dovrebbero essere candidati a trapianto cardiaco e, in assenza di controindicazioni specifiche, potrebbero essere presi in considerazione per l'impianto di un'assistenza meccanica al circolo.

I pazienti con frequenti recidive di scompenso e/o progressione dei sintomi o deterioramento degli indici prognostici pur con terapia medica ottimizzata potrebbero costituire il gruppo di pazienti con il miglior profilo beneficio/rischio e beneficio/costi per l'arruolamento in protocolli di trattamenti innovativi e sperimentali, inclusa la validazione di sistemi di supporto meccanico al circolo.

La gestione ambulatoriale e domiciliare nello scompenso cardiaco refrattario

Se per la popolazione generale di pazienti affetti da insufficienza cardiaca l'ambulatorio è una struttura indispensabile alla quale afferire periodicamente, per quelli con scompenso cardiaco refrattario rappresenta qualcosa di più: un traguardo da raggiungere dopo lunghi periodi di degenza in ospedale ai quali spesso fanno seguito altri ricoveri, talvolta così ravvicinati da avvenire prima di poter eseguire un primo controllo ambulatoriale. La prevenzione della riospedalizzazione in questo tipo di pazienti comincia, come abbiamo detto, proprio in ospedale con il soddisfare i criteri di stabilità al momento della dimissione. Ma dopo la dimissione come possiamo intervenire per migliorare il trattamento di questi pazienti?

Utilizzo di appropriate terapie. Tra i farmaci in uso nella terapia dello scompenso cardiaco gli ACE-inibitori ed i betabloccanti si dovrebbero somministrare al massimo dosaggio tollerato e ciò presuppone un accurato controllo del medico nella fase di titolazione[7]; lo spironolattone a basso dosaggio ha dimostrato di essere in grado di migliorare la prognosi nei pazienti in classe funzionale avanzata[24], la digossina di ridurre le recidive di scompenso[25]. Per quanto concerne il diuretico non esistono dosi standard; il dosaggio deve essere ottimizzato nel singolo paziente in modo da prevenire i sintomi congestizi.

Purtroppo la letteratura a nostra disposizione non è confortante. I dati longitudinali dello studio di Framingham e quelli provenienti dalla Mayo Clinic suggeriscono che meno del 25% dei pazienti con scompenso cardiaco sintomatico di recente diagnosi ricevono un trattamento con ACE-inibitori[26]. Esistono inoltre alcune evidenze circa il fatto che i cardiologi sono più inclini ad utilizzare questa classe di farmaci rispetto ai medici non specialisti in cardiologia. In uno studio di 6

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sun, 13 Jul 2025, 08:07:09

mesi eseguito nel Regno Unito il 77% dei pazienti con frazione di eiezione ventricolare sinistra < 40% e trattati dal cardiologo riceveva ACE-inibitori rispetto a solo il 53% di un'analoga popolazione di pazienti trattati dal medico di base[27]. Inoltre nello stesso studio il 48% dei pazienti scompensati seguiti dal cardiologo riceveva una dose di ACE-inibitore considerata adeguata rispetto a solo il 31% dei pazienti trattati dal medico non specialista. Attualmente sono in corso di svolgimento alcuni studi volti ad identificare le ragioni che sottendono la riluttanza del personale sanitario, a modificare il proprio comportamento prescrittivo, anche quando esistono sostanziali evidenze, che così facendo si potrebbero ottenere significativi benefici per i pazienti[28]. Questi studi potrebbero darci ulteriori indicazioni sul modo migliore di trasformare i favorevoli risultati dei trial in una buona pratica prescrittiva; ciò è ancora più rilevante nei pazienti con scompenso cardiaco refrattario nei quali frequentemente vi è difficoltà ad ottimizzare la terapia farmacologica per la comparsa di effetti collaterali.

Trattamento infusionale domiciliare. Nonostante l'ottimizzazione della terapia farmacologica orale e la prevenzione operata nei confronti di possibili eventi scatenanti, vi è una quota di pazienti che va incontro a ripetute recidive di scompenso acuto necessitanti ricovero e terapia infusionale, spesso con agenti inotropi. Tali farmaci se da una parte hanno ampiamente dimostrato di essere in grado di migliorare in acuto i parametri emodinamici, in cronico hanno fornito risultati negativi in termini di mortalità, pur migliorando spesso sintomi e capacità funzionale[29]. La letteratura a disposizione per quanto riguarda il trattamento domiciliare ha tuttavia molte limitazioni, in termini di numero di studi controllati, numerosità della casistica, variabilità nei dosaggi utilizzati di inotropo (prevalentemente dobutamina e milrinone), screening sotto il profilo aritmico. I primi studi condotti nella metà degli anni '80 segnalavano infatti, un incremento del rischio di aritmie minacciose e di morte improvvisa, ma prevedevano l'utilizzo di dosaggi medio-alti, una non adeguata valutazione del pattern aritmico e uno scarso utilizzo di agenti antiaritmici[29]. Negli anni '90 si è assistito ad una costante crescita del numero di pazienti con quadri di severa refrattarietà nonostante i trattamenti raccomandati; è questo un gruppo di soggetti per i quali al di là del miglioramento della sopravvivenza conta molto anche un lieve miglioramento di capacità funzionale e qualità di vita. Ciò ha portato vari autori a riprendere questo tipo di trattamento facendo tesoro delle precedenti esperienze ed utilizzando quindi dosaggi bassi di inotropo, sorvegliando maggiormente il profilo aritmico, impiegando maggiormente agenti antiaritmici, ed in particolare amiodarone, sottoponendo i pazienti a follow-up clinico ed ematochimico più stretto. I risultati sono stati positivi in termini di miglioramento della classe funzionale NYHA e riduzione del numero delle ospedalizzazioni con incremento limitato di eventi improvvisi, in un gruppo di pazienti che ha peraltro già di per sé un rischio rilevante di morte improvvisa[30-32]. Questo tipo di terapia in alcuni casi è stato un valido trattamento ponte al trapianto cardiaco, in altri con ipertensione polmonare ha permesso un miglioramento emodinamico a distanza e il conseguente inserimento in lista trapianto. Molti sono quindi i centri che, pur in assenza di un'efficacia di tipo "evidence-based", si trovano a ricorrere a questo trattamento in un gruppo molto selezionato di pazienti.

Un trattamento infusionale domiciliare con inotropo può essere preso in considerazione:

- nei pazienti con frequenti ricadute di scompenso acuto dopo la sospensione degli inotropi in ricovero;
- nei pazienti che manifestino deterioramento clinico in terapia massimale, soprattutto se si osserva disfunzione dei parenchimi, e/o sviluppo di intolleranza agli ACE-inibitori, e/o necessità di aumento progressivo del diuretico;
- nei candidati a trapianto cardiaco con ipertensione polmonare non reversibile a test farmacologico in acuto con vasodilatatore.

I farmaci che vengono comunemente utilizzati sono la dobutamina (2.5-5 γ/kg/min) e il milrinone (0.2-0.5 γ/kg/min). Il razionale nell'utilizzo del basso dosaggio consiste nel fatto che non perseguiamo una massimalizzazione della portata cardiaca, ma un miglioramento funzionale in assenza di effetti collaterali.

Requisiti per l'avvio del trattamento sono:

- documentazione dell'efficacia del farmaco con cateterismo cardiaco destro (aumento dell'indice cardiaco ≥ 10% rispetto al basale);
- assenza di effetti collaterali maggiori (tachicardia sinusale > 100 b/min, aritmie sopraventricolari o ventricolari);
- disponibilità del paziente a sottoporsi ad impianto di sistema infusionale centrale permanente ed a controlli clinici e bioumorali settimanali.

L'avvio del trattamento prevede l'impianto di accesso venoso permanente tunnellizzato per ridurre i rischi infettivi e l'utilizzo di pompe portatili. La durata dell'infusione dipende dalle indicazioni cliniche e può essere continua, per alcuni giorni/settimana o per alcune ore/die. Il paziente deve firmare il consenso ed essere adeguatamente informato su possibili vantaggi ed effetti collaterali del trattamento, sulle cautele da usare per evitare infezioni e malfunzionamento del sistema e deve essere istruito a riconoscere e comunicare al centro gli allarmi significativi, ed a sconnettere il sistema in caso di problemi non risolvibili a distanza. Il serbatoio della pompa viene caricato e la velocità di infusione regolata dopo la visita settimanale di controllo presso l'ambulatorio. Settimanalmente devono essere anche controllati quadro elettrolitico ed indici di funzionalità renale al fine di prevenire e correggere l'ipokaliemia, frequente nel trattamento prolungato con dobutamina. In assenza di effetti collaterali maggiori il trat-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sun, 13 Jul 2025, 08:07:09

tamento può essere condotto per periodi prolungati; la necessità di incremento della dose o della durata di infusione suggerisce l'esaurimento del vantaggio ottenibile con questa terapia e la minaccia di sviluppo di un quadro di insufficienza cardiaca intrattabile.

La maggiore esperienza si è sviluppata con l'utilizzo di dobutamina, ma molti autori recentemente sono passati all'impiego dell'inibitore delle fosfodiesterasi, che può permettere di proseguire o eventualmente iniziare un trattamento con betabloccante. Alcuni gruppi prevedono in tutti i pazienti, prima dell'avvio a questo trattamento, l'impianto di defibrillatore.

L'utilizzo di questo trattamento rimane un argomento molto controverso; tuttavia l'applicazione delle suddette misure terapeutiche e di sorveglianza sembra limitare i rischi. I pazienti ai quali viene offerta questa opzione terapeutica sono soggetti con un grado di compromissione severa e che quasi mai hanno dei dubbi nell'accettarla, pur facendo loro presente di non poter garantire un prolungamento della sopravvivenza. Questo trattamento, pur non a basso costo, può comunque presentare dei vantaggi economici rispetto a ricoveri prolungati. La difficoltà rimane quella di poter acquisire dati più ampi con studi multicentrici e controllati; sono questi pazienti in classe "V" in cui è fallito un tentativo di terapia massimale con i farmaci convenzionali e che non sono interessati ad un'eventuale randomizzazione a trattamento placebo.

Più recente è l'esperienza sull'utilizzo per periodi prolungati in regime di ospedalizzazione, in alcuni soggetti con scompenso cardiaco refrattario, di un vasodilatatore e.v. (nitroprussiato di sodio); nel confronto con altri pazienti dello stesso centro trattati con dobutamina il vasodilatatore sembra avere vantaggi in termini di riduzione degli eventi e capacità di svezzamento dal trattamento con un'analoga incidenza di effetti collaterali[33]. Anche in questo caso, vi è la necessità di conferme con casistiche più ampie, controllate, in regime domiciliare.

Miglioramento dell'adesione al trattamento. Il paziente "passivo" nella fase acuta-critica, deve diventare "attivo" durante il follow-up, allo scopo di saper riconoscere precocemente i sintomi e di prevenire le instabilizzazioni. La mancata adesione al trattamento è però una pratica comune nello scompenso cardiaco[34]. Una riduzione del tasso di sospensione delle terapie richiede una più efficiente comunicazione tra il paziente e la sua famiglia ed il personale medico circa i benefici derivanti dal mantenimento della strategia terapeutica[35]. Sono quindi importanti i colloqui predimissione e poi, durante le visite di controllo, la distribuzione di materiale stampato sull'argomento; a parità di capacità di apprendimento, tanto più tempo viene dedicato all'informazione continua, tanto più i pazienti dimostrano di saper riconoscere precocemente i segni ed i sintomi di instabilizzazione e ciò che può determinarne l'insorgenza[36]. Molti pazienti sono anziani e semplici norme di buon senso come mantenere al minimo il numero di compresse giornaliere, controllare l'abilità del paziente a seguire la prescrizione medica e identificare il paziente che ha concetti o timori errati circa il trattamento farmacologico, non devono essere sottovalutate. I pazienti anziani hanno anche una probabilità maggiore di avere patologie associate che devono essere tenute in considerazione nel pianificare la strategia terapeutica.

I programmi educazionali sono utili a far conoscere al paziente tutte le misure non farmacologiche, così da poterle mettere in pratica quotidianamente:

- misure per ridurre il rischio di nuovi danni cardiaci: abolizione del fumo; riduzione del peso corporeo (dieta ipocalorica frazionata in cinque piccoli pasti); controllo adeguato di iperlipemia e diabete; abolizione dell'alcol;
- misure per mantenere l'equilibrio idrico: ridurre il sale aggiunto a 2 g/die, evitare cibi già salati; controllo quotidiano del peso; bilancio idrico nei casi più instabili;
- misure generali: igiene personale (rischio di infezioni); ottimizzazione dell'alternanza riposo-esercizio (facilitare la diuresi con il clinostatismo, prevenire il decondizionamento con il training fisico); vaccinazione anti-influenzale.

L'autogestione della terapia diuretica da parte del paziente e/o dei suoi familiari rappresenta un obiettivo importante del programma educazionale da svolgere nell'ambito dell'ambulatorio dello scompenso, così come lo è l'uso corretto del telefono nella comunicazione fra paziente/familiari e medico/infermiere.

Frequenza dei controlli. Gli studi clinici condotti negli ultimi anni ci hanno fornito le evidenze per il trattamento farmacologico dello scompenso cardiaco. Dalla letteratura risulta che i pazienti che fanno parte di programmi terapeutici hanno una migliore qualità di vita ed un minor numero di riammissioni ospedaliere, essendo sottoposti a controlli clinici e strumentali con cadenza ravvicinata[37]. Non esistono evidenze relative alla frequenza più opportuna dei controlli clinico-strumentali nell'ambito del follow-up del paziente con scompenso cardiaco: come riferimento abbiamo solo i protocolli degli studi di farmacologia clinica. Sulla base di ciò ogni centro si comporterà in funzione delle proprie risorse e della tipologia dei pazienti ad esso afferenti. Se il paziente è clinicamente stabile possono essere sufficienti tre-quattro controlli all'anno. In caso di instabilità è raccomandabile un controllo a non più di 7-10 giorni dal riequilibrio clinico (postdimissione o dopo trattamento ambulatoriale), così come in occasione di una variazione del dosaggio di diuretico o in presenza di patologie concomitanti potenzialmente destabilizzanti (infezioni, anemia, aritmie). Confermata la ristabilizzazione il successivo controllo può essere programmato a 15-20 giorni e poi a 30-40 giorni. Gli esami di laboratorio sarebbe bene eseguirli ogni 2 mesi o

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sun, 13 Jul 2025, 08:07:09

in caso di instabilizzazione. Per quanto riguarda gli esami strumentali è ragionevole effettuare almeno un ecocardiogramma all'anno in caso di stabilità, ripetendolo in caso di instabilizzazione e, possibilmente, a 30-40 giorni dalla ristabilizzazione. L'ECG dinamico viene eventualmente programmato in presenza di aritmie all'ECG di base o di sintomi riferibili ad esse. Nel paziente con scompenso cardiaco refrattario stabile, escludendo i pazienti potenziali candidati o già in lista per trapianto cardiaco, la diagnostica strumentale può essere meno importante che nelle classi funzionali più basse dove l'obiettivo di prevenire la progressione della malattia e la morte improvvisa in soggetti paucisintomatici deve essere perseguito con ogni mezzo disponibile. Nello scompenso refrattario sembra strategicamente più efficace ridurre l'intervallo tra un controllo e l'altro a non più di 2-3 settimane. L'obiettivo primario rimane infatti il miglioramento della qualità di vita, evitando quanto più possibile i disagi ed i costi delle ospedalizzazioni. Al paziente stabilmente grave possono essere risparmiate ripetute indagini strumentali: non sarà infatti il riscontro di una piccola variazione della frazione di eiezione o di alcuni lembi di tachicardia ventricolare non sostenuta in più a modificare il nostro atteggiamento terapeutico. Sicuramente è più importante in questi soggetti creare i presupposti per prevenire tempestivamente la congestione o la disidratazione, le variazioni del ritmo o della conduzione cardiaca, gli squilibri elettrolitici, l'anemia, le infezioni. L'assistenza ambulatoriale con frequenti controlli clinici, anche se a basso impegno tecnologico, rappresenta per il paziente un punto fermo di riferimento ospedaliero alternativo alla degenza, lo fa sentire più protetto, con una migliore accettazione della malattia; il ricovero ospedaliero non è mai visto con piacere ma la maggioranza dei pazienti gravemente malati non sembra essere così entusiasta di essere curata esclusivamente a domicilio[38]. In uno stadio così avanzato della malattia non sappiamo ancora se esistono programmi assistenziali specifici in grado di ridurre in modo significativo le ospedalizzazioni e quindi i costi, pertanto l'investimento di risorse in questa direzione dovrebbe essere contenuto, ma tale da mettere gli operatori in condizione di fornire prestazioni che puntino ad innalzare quanto più possibile il grado di soddisfazione dei pazienti.

Dal database IN-CHF risulta una frequenza di ospedalizzazione di circa il 25%, per cui si stima che, sulla base della frequenza di ospedalizzazione e sulla probabilità di instabilizzazione in relazione alla fase clinica, in una popolazione non selezionata di pazienti scompensati, ci sia la necessità in media di 4 ore di assistenza per paziente/anno. Questo significa 400 ore/anno ogni 100 pazienti, ovvero due accessi settimanali di 4 ore ciascuno. Considerato che nella maggior parte delle nostre strutture attualmente il cardiologo, anche se "dedicato", non opera soltanto nell'ambulatorio dello scompenso, sembra ragionevole ipotizzare la necessità di almeno due medici ogni 100 pazienti/anno. Nel caso del paziente con scompenso cardiaco refrattario le ore/paziente/anno salgono a circa 10 e considerando i crescenti aspetti epidemiologici è inevitabile che ci si troverà di fronte ad importanti problemi di gestione delle risorse umane ed economiche, ed alla necessità di testare profili assistenziali alternativi.

Intervento del personale infermieristico. Il coinvolgimento del personale infermieristico è sempre più riconosciuto come un'efficace componente del piano terapeutico dell'insufficienza cardiaca[39]. Gli interventi multidisciplinari gestiti dal personale infermieristico prima della dimissione ospedaliera, associati ad un programma di controlli assidui, possono portare ad una riduzione delle riammissioni in ospedale, migliorare la prognosi e la percezione di qualità dello stato di salute.

In letteratura si possono trovare vari modelli di gestione infermieristica ambulatoriale dello scompenso pur essendo pochi gli studi randomizzati che ne hanno testato l'effetto. L'attività dell'infermiere può svolgersi nell'ambito di ambulatori dedicati allo scompenso o sul territorio.

Nell'ambito del modello ambulatoriale il paziente viene di solito preso in carico mentre è ancora ricoverato ma il principale luogo di assistenza è l'ambulatorio. In questi casi esistono modelli coordinati dall'infermiere o diretti dall'infermiere.

Uno studio eseguito su 282 pazienti di età > 70 anni ospedalizzati per scompenso cardiaco, ha mostrato un numero inferiore di ricoveri e riammissioni ospedaliere per scompenso in soggetti sottoposti ad un programma di interventi multidisciplinari coordinati dall'infermiere, rispetto a coloro che avevano ricevuto una serie di interventi standard. In questo caso è stato anche ridotto il numero di riammissioni multiple, dal 16% del gruppo di controllo al 6% di quello trattato, con miglioramento della qualità di vita[37].

Il miglioramento della prognosi clinica grazie all'intervento infermieristico è confermato da uno studio di Stewart et al.[40], in cui è stato comparato un gruppo di 100 pazienti con scompenso cardiaco trattato con approccio multidisciplinare (comprendente anche una visita infermieristica domiciliare 7-14 giorni dopo la dimissione ospedaliera) con un analogo gruppo di pazienti scompensati, trattati in maniera classica. In un periodo di follow-up di 6 mesi, la frequenza combinata di riammissioni ospedaliere non pianificate e mortalità extraospedaliera è apparsa inferiore nei pazienti sottoposti a controlli infermieristici, rispetto a quelli trattati in modo convenzionale, con una riduzione del 40% del numero di eventi primari nel gruppo trattato rispetto a quello di controllo. In questo studio inoltre l'intervento infermieristico è apparso anche in grado di ridurre il numero di giorni di degenza.

Tra i modelli diretti dall'infermiere una delle esperienze più ampie è quella svedese pubblicata da Cline et al.[41] su 190 pazienti, basata su un ambulatorio diretto da infermieri con un programma educazionale del

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sun, 13 Jul 2025, 08:07:09

paziente, autogestione del diuretico, una visita domiciliare dopo la dimissione, facilitazione all'accesso in ambulatorio. Rispetto al gruppo di controllo i pazienti seguiti hanno avuto un aumento del numero dei giorni di ospedalizzazione.

Nel modello territoriale invece il paziente viene seguito prevalentemente attraverso un'assistenza domiciliare. Vi sono anche in questo caso modelli coordinati oppure diretti dall'infermiere.

Un primo studio veniva pubblicato da Kornowsky et al.[42] nel 1995; questo modello prevedeva ogni settimana visite domiciliari di un internista e di un infermiere durante le quali se necessario veniva modificata la terapia, eseguiti esami di laboratorio o terapia diuretica e.v. È stata dimostrata una significativa riduzione nelle ospedalizzazioni nei 45 pazienti valutati.

Nel 1997 il modello MULTIFIT di West et al.[43] proponeva una gestione esclusivamente infermieristica supervisionata dal medico. Dopo una visita iniziale di educazione, seguivano telefonate settimanali per 5 settimane ed educazione continua intensiva sulla terapia, la dieta, il controllo dei sintomi, la modificazione dei fattori di rischio, l'attività fisica. Il paziente veniva anche controllato dal medico di famiglia, il cardiologo era disponibile per i casi più complessi. Si registrava una significativa riduzione di visite, ricoveri e tempi di degenza.

Pur in assenza di ampie casistiche controllate, quasi tutti i modelli forniscono risultati incoraggianti in termini di riduzione del numero di ospedalizzazioni e di giornate di degenza, miglioramento della qualità di vita e dello stato funzionale, riduzione dei costi di gestione. Nell'insieme quindi questi studi dimostrano che, oltre al trattamento farmacologico del paziente e la sua educazione e coinvolgimento, la chiave per un modello assistenziale efficace è costituita dal contatto regolare con il paziente che permette di cogliere tempestivamente gli iniziali segni di deterioramento clinico e di effettuare aggiustamenti terapeutici continui, ottimizzando il trattamento. In questo ambito l'infermiere può avere un ruolo centrale. I pazienti possono considerarlo più avvicinabile di un dottore e quindi capace di spiegare le implicazioni complesse dello scompenso cardiaco in modo più rassicurante; gli infermieri hanno il compito, una volta che il paziente è giunto a casa, di verificare che le strategie di trattamento siano appropriate e che vengano efficacemente seguite ed attuate. L'infermiere dedicato all'assistenza del paziente con scompenso cardiaco dovrebbe avere una preparazione specifica, essere in grado di promuovere un programma educativo sia in campo dietetico (affiancato da dietologo e/o nutrizionista) sia in campo farmacologico sia nell'igiene di vita; dovrebbe inoltre saper riconoscere precocemente le instabilizzazioni, consigliare le prime contromisure ed indirizzare il paziente al medico competente. Deve inoltre saper interagire con l'assistente sociale la cui opera si rende necessaria per il frequente riscontro di problemi di sua competenza, che vanno dalla solitudine alla povertà ed ai problemi cognitivi. Si dovrebbe quindi creare un professionista con competenze specifiche che coordina vari altri addetti ai lavori. Va comunque puntualizzato che gran parte della letteratura disponibile sulla gestione ambulatoriale di questi pazienti proviene da realtà molto diverse dalla nostra, proprio per quanto riguarda la formazione ed il profilo professionale dell'infermiere. Da vari studi emerge che, in termini di riduzione delle riammissioni ospedaliere, i migliori risultati si ottengono con lo stesso team infermieristico che ha assistito il paziente durante la fase ospedaliera[44], ma un'assistenza di questo tipo è al momento difficilmente realizzabile nei nostri ospedali. La continuità assistenziale oggi è garantita quasi esclusivamente da team dedicati, per cui è forse necessario rivedere i regolamenti allo scopo di rendere più specifico e dinamico il ruolo dell'infermiere.

Il cardiologo dedicato. In seguito all'importante crescita del numero di pazienti scompensati avvenuta negli ultimi 20 anni, con selezione di casi mediamente più gravi ed a maggiore carico assistenziale, è nata una figura di subspecialista e sono cominciate a sorgere delle unità per la cura dello scompenso[45]. Dalla letteratura emerge che i cardiologi applicano le linee guida meglio degli altri specialisti[46,47]. Fra i cardiologi coloro che si occupano di scompenso prescrivono maggiormente ACE-inibitori e betabloccanti, calcolano più frequentemente la frazione di eiezione all'ecocardiogramma, più spesso prescrivono un test cardiopolmonare ed un cateterismo cardiaco destro e sinistro. Il cardiologo dedicato cura mediamente i pazienti in fase più avanzata dello scompenso cardiaco; inizialmente le unità scompenso sono sorte presso centri con un programma trapianto cardiaco ma via via la crescita epidemiologica del problema ha creato la necessità di figure con competenze specifiche in un numero sempre maggiore di strutture cardiologiche.

Non sono ancora completamente chiare le esatte caratteristiche e l'iter formativo del cardiologo esperto di scompenso; come già accennato veniva di fatto precedentemente identificato come il cardiologo dei centri trapianto con una specifica preparazione nello screening pretrapianto (cardiaco ed extracardiaco) e nella gestione del trattamento immunosoppressivo postintervento. Una fase di training in questo ambito specifico è sicuramente importante per tutti coloro che si dedicheranno all'insufficienza cardiaca anche senza lavorare direttamente in un programma trapianto; ciò servirà per conoscere gli aspetti terapeutici farmacologici e chirurgici delle fasi più avanzate dell'insufficienza cardiaca. Ma fondamentale per coloro che si dedicheranno a questa problematica è la conoscenza approfondita della fisiopatologia e del trattamento dello scompenso cardiaco in tutte le sue varie fasi e una più che buona preparazione internistica. La terapia del paziente con disfunzione di pompa deve infatti già iniziare nella fase di asintomaticità, e questa sindrome si associa spesso a

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sun, 13 Jul 2025, 08:07:09

varie altre patologie che possono interferire sia nel momento diagnostico, che in quello terapeutico.

Dovrebbero mantenersi costantemente attivi i contatti con i centri trapiantologici e/o con i centri dotati di una cardiochirurgia con esperienza nel trattamento del paziente con insufficienza cardiaca per applicare al meglio i protocolli e testare anche eventuali procedure alternative. Nel caso del trapianto cardiaco, il cardiologo dedicato dovrà selezionare i potenziali candidati ed inviarli al centro di riferimento solo quando presentino caratteristiche ragionevolmente certe per essere messi in lista d'attesa. In seguito il programma dedicato dovrà riprendere in carico il paziente che solo periodicamente si sottoporrà a controlli presso il centro trapianti, in modo da evitare un'eccessiva congestione delle unità intensive dei centri trapiantologici. I centri dedicati alla terapia dello scompenso cardiaco dovranno essere un punto di riferimento per altri cardiologi, internisti e medici di base e coordinare l'applicazione di protocolli uniformi a qualsiasi livello, dall'ospedale al territorio, fino al domicilio, per realizzare una vera continuità assistenziale, coinvolgente tutte le figure professionali.

Altre figure professionali coinvolte. Nella sindrome da insufficienza cardiaca, con il progredire della malattia fino alla condizione di refrattarietà vengono a rivestire una sempre maggiore importanza altri aspetti, cardiologici e non, con la conseguente necessità di un approccio multidisciplinare.

È sempre più necessaria una stretta collaborazione con l'elettrofisiologo perché è questo un gruppo di pazienti con frequenti problematiche aritmologiche ed un rischio elevato di morte improvvisa; nel porre indicazione all'impianto di defibrillatore non ci si può limitare alle attuali indicazioni dei trial, devono trovare posto anche il giudizio del clinico, quello dell'aritmologo e le aspettative del paziente. Più recentemente è emerso un possibile ruolo favorevole della resincronizzazione cardiaca con pacemaker biventricolare nei pazienti con insufficienza cardiaca avanzata e ritardo di conduzione[48]. Anche in questo caso vi è la necessità di un'integrazione tra esperto dell'insufficienza cardiaca ed elettrofisiologo per porre una corretta indicazione all'inserimento di questi pazienti in quegli studi controllati che ci potranno realmente dire se questo trattamento è in grado di migliorare sintomi, funzione cardiaca, capacità funzionale e soprattutto sopravvivenza.

L'attività fisica è parte integrante del programma terapeutico di un paziente con insufficienza cardiaca avanzata. È quindi importante l'iniziale valutazione e prescrizione degli esercizi da parte del fisiatra ma ancor più rilevante è in cronico il ruolo del fisioterapista che dovrà collaborare strettamente con il paziente e con i familiari; gli obiettivi sono il miglioramento dell'attività motoria e dell'autonomia con monitorizzazione dei progressi.

Ruolo importante è anche quello del dietista che deve innanzitutto affiancare il personale infermieristico nell'educazione alimentare ma poi controllare il paziente nell'introito di liquidi e sale. Inoltre dovrà essere attentamente valutata la necessità calorica e proteica del paziente, tenendo eventualmente conto di comorbidità quali diabete e dislipidemia.

Lo scompenso cardiaco refrattario porta spesso ad ospedalizzazioni prolungate, prevede l'assunzione di un elevato numero di farmaci ed ha una pessima prognosi. Le forme depressive e/o le ripercussioni psicologiche su tutto l'ambiente che circonda questi soggetti sono quindi frequenti, ed un supporto dello psicologo e/o psichiatra può essere a volte importante non solo per i pazienti ma anche per i familiari.

Un'elevata percentuale di pazienti con scompenso cardiaco avanzato ha anche un'età avanzata che condiziona la presenza di rilevanti problemi di ordine socioeconomico. L'assistente sociale è bene quindi che cominci a farsi carico di questi soggetti durante l'ospedalizzazione in modo tale da poterli poi indirizzare, una volta dimessi, alle appropriate strutture territoriali di competenza.

Il paziente con scompenso cardiaco avanzato/refrattario è quindi un paziente complesso che è sempre esistito, ma di fronte al quale ci troviamo e ci troveremo sempre più frequentemente per l'acquisita migliore capacità di trattare, sia le malattie cardiovascolari che molte altre patologie con conseguente innalzamento dell'età media. È una sindrome che si presenta con sintomi gravi, in pazienti soprattutto anziani, spesso con comorbidità, che richiede rilevanti energie umane e che ha costi elevati. Il problema sotto il profilo epidemiologico è comunque recente e quindi anche la letteratura a nostra disposizione è limitata. Non vi è un modello gestionale univoco, ben testato, dimostratosi superiore agli altri ed anche le realtà sociali ed economiche, pur considerando solo i paesi industrializzati, sono molto diverse e finiscono per influenzare l'approccio al problema. Siamo ancora sicuramente molto lontano da una soluzione, tuttavia abbiamo alcuni dati interessanti di cui tenere conto.

Sono stati fatti molti passi in avanti nel trattamento di questa malattia come evidenziato dai risultati dei grandi trial multicentrici; tali progressi potrebbero essere ben più rilevanti se si riuscisse ad estendere l'applicazione dei trattamenti raccomandati alla popolazione generale dei pazienti affetti da insufficienza cardiaca. Come già verificatosi nel trattamento di altre patologie quali quelle neoplastiche, la presenza di strutture ad alta specializzazione sembrerebbe in grado di migliorare il livello di ottimizzazione terapeutica di questi pazienti, migliorarne la qualità di vita, riducendo ospedalizzazioni e costi. Nonostante la necessità di conferme su campioni più ampi ed un attento bilancio costi-benefici sembra attualmente auspicabile la presenza di centri selezionati che siano in grado di fornire il necessario approccio multidisciplinare al problema, con il coinvolgimento e il coordinamento delle varie figure professionali mediche ed infermieristiche. Questi cen-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sun, 13 Jul 2025, 08:07:09

tri dovrebbero essere anche le strutture deputate a testare terapie medico-chirurgiche alternative nell'ambito di specifici trial, ma soprattutto dovrebbero creare una rete collaborativa a vari livelli fino a raggiungere in modo capillare il territorio che sicuramente rappresenterà la futura e decisiva sfida nel trattamento di una patologia cronica e progressivamente invalidante come l'insufficienza cardiaca.

Riassunto

L'insufficienza cardiaca cronica è una patologia il cui peso epidemiologico è in costante crescita con un impatto rilevante sotto il profilo economico. I costi maggiori sono imputabili alle ospedalizzazioni, meno risorse finanziarie sono state fino ad ora investite nel follow-up ambulatoriale. La maggior parte delle ospedalizzazioni, dei decessi e dei costi riguardano una relativamente piccola minoranza di pazienti con scompenso cardiaco avanzato che hanno sintomi severi nonostante un trattamento farmacologico orale massimale. In questo ambito, non esistono vere e proprie linee guida ma consensi tra esperti e loro opinioni; questi pazienti richiedono un'attenta individualizzazione della terapia che limita la loro inclusione nei grandi trial ed anche i supporti economici per valutare specifiche strategie sono minori rispetto a quelli che si rendono disponibili per testare agenti farmacologici. Migliorare il trattamento di questi soggetti tentando un'ulteriore ottimizzazione del regime terapeutico, monitorarli in modo più aggressivo e prevedere un intervento più tempestivo per evitare recidive di scompenso acuto, può ridurre la loro morbidità, mortalità ed i costi assistenziali, migliorando la qualità di vita.

In questi pazienti il primo passo è verificare l'adeguatezza della terapia in corso ed identificare eventuali fattori precipitanti correggibili. L'obiettivo principale nel paziente con scompenso cardiaco refrattario è migliorare i sintomi, cercando successivamente di mantenere l'equilibrio raggiunto prevenendo le fasi di deterioramento. Il piano di terapia dovrà tenere conto della presenza di patologie associate, della storia clinica, della precedente risposta ai trattamenti ed anche delle aspettative del paziente. Nelle fasi di riacutizzazione che portano all'ospedalizzazione prevalgono più frequentemente i sintomi da congestione rispetto a quelli da bassa portata; è fondamentale un corretto inquadramento iniziale del profilo clinico che influenzerà il trattamento in acuto ma anche i successivi adeguamenti della terapia farmacologica. La persistenza di sintomi congestizi identifica un gruppo di pazienti con peggiore prognosi, nei quali è importante valutare le possibili indicazioni ad un trattamento chirurgico. Varie esperienze riportate in letteratura hanno evidenziato la capacità, da parte di programmi multidisciplinari dedicati, di ridurre le ospedalizzazioni ed i costi del trattamento dei pazienti con insufficienza cardiaca avanzata. Il personale medico ed infermieristico specializzato nella cura di questi pazienti è coadiuvato da altre figure professionali nelle non meno importanti attività educazionali, riabilitative e di supporto sociale. La sfida futura sarà quella di coordinare i centri ad alta specializzazione con l'assistenza a tutti i livelli fino al territorio, permettendo di migliorare la qualità del trattamento e di ottimizzare le risorse economiche.

Parole chiave: Gestione ambulatoriale del paziente; Insufficienza cardiaca cronica; Management in cardiologia; Terapia medica.

Bibliografia

1. Cowie MR, Mosterd A, Wood DA, et al. The epidemiology of heart failure. Eur Heart J 1997; 18: 205-25.
2. Szucs TD. The growing healthcare burden of CHF. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst 2000; 1 (Suppl 1): 2-6.
3. Berry C, McMurray J. A review of quality-of-life evaluations in patients with congestive heart failure. Pharmacoeconomics 1999; 16: 247-71.
4. McMurray J, Stewart S. Epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure. Heart 2000; 83: 596-602.
5. Ho KK, Anderson KM, Kannel WB, Grossman W, Levy D. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects. Circulation 1993; 88: 107-15.
6. McDonagh TA, Morrison CE, Lawrence A, et al. Symptomatic and asymptomatic left-ventricular systolic dysfunction in an urban population. Lancet 1997; 350: 829-33.
7. Remme WJ, Swedberg K, for the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure, European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. Eur Heart J 2001; 22: 1527-60.
8. Baker DW, Jones R, Hodges J, Massie BM, Konstam MA, Rose EA. Management of heart failure. III. The role of revascularization in the treatment of patients with moderate or severe left ventricular systolic dysfunction. JAMA 1994; 272: 1528-34.
9. Blitz A, Laks H. The role of coronary revascularization in the management of heart failure: identification of candidates and review of results. Curr Opin Cardiol 1996; 11: 276-90.
10. Bolling SF, Pagani FD, Deeb MG, Bach DS. Intermediate-term outcome of mitral reconstruction in cardiomyopathy. J Thorac Cardiovasc Surg 1998; 115: 381-8.
11. Stevenson LW, Brunken RC, Belil D, et al. Afterload reduction with vasodilators and diuretics decreases mitral valve regurgitation during upright exercise in advanced heart failure. J Am Coll Cardiol 1990; 15: 174-80.
12. Dracup K, Baker DV, Dunbar SB, et al. Management of heart failure. II. Counseling, education and lifestyle modifications. JAMA 1994; 272: 1442-6.
13. Stevenson LW, Massie BM, Francis GS. Optimizing therapy for complex or refractory heart failure: a management algorithm. Am Heart J 1998; 135 (Part 2): S293-S309.
14. Haeusslein EA, Greenberg BH, Massie BM. Does the magnitude of mitral regurgitation determine hemodynamic response to vasodilation in chronic congestive heart failure? Chest 1991; 100: 1312-5.
15. Pepi M, Marenzi GC, Agostoni PG, et al. Sustained cardiac diastolic changes elicited by ultrafiltration in patients with moderate congestive heart failure: pathophysiological correlates. Br Heart J 1993; 70: 136-40.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sun, 13 Jul 2025, 08:07:09

16. Feldman AM, Bristow MR, Parmley WW, et al. Effects of vesnarinone on morbidity and mortality in patients with heart failure. Vesnarinone Study Group. N Engl J Med 1993; 329: 149-55.
17. Feldman A, Young J, Bourge R, et al. Mechanism of increased mortality from vesnarinone in the severe heart failure trial (VEST). (abstr) J Am Coll Cardiol 1997; 29: 64A.
18. Packer M, Rouleau J, Swedberg K, et al. Effect of flosequinan on survival in chronic heart failure. Preliminary results of the PROFILE study. (abstr) Circulation 1993; 88: 1301.
19. Packer M, Carver JR, Rodeheffer RJ, et al. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. The PROMISE Study Research Group. N Engl J Med 1991; 325: 1468-75.
20. Berkowitz C, McKeever L, Croke RP, Jacobs WR, Loeb HS, Gunnar RM. Comparative responses to dobutamine and nitroprusside in patients with chronic low output cardiac failure. Circulation 1977; 56: 918-24.
21. Packer M, O'Connor CM, Ghali JK, et al. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Study Group. N Engl J Med 1996; 335: 1107-14.
22. Littler WA, Sheridan DJ. Placebo controlled trial of felodipine in patients with mild to moderate heart failure. UK Study Group. Br Heart J 1995; 73: 428-33.
23. Frigerio M, Gronda E, Mangiavacchi M. Guida al trattamento intensivo dello scompenso cardiaco refrattario. G Ital Cardiol 1994; 24: 1275-84.
24. 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.
25. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. The Digitalis Investigation Group. N Engl J Med 1997; 336: 525-33.
26. Watson RDS, Gibbs CR, Lip GYH. ABC of heart failure: clinical features and complications. BMJ 2000; 320: 236-9.
27. Davie AP, MacMurray JJ. ACE inhibitors and heart failure in hospital: any difference between cardiologists and general physicians? Postgrad Med J 1999; 75: 219-22.
28. McColl A, Roderick P, Gabbay J, Smith H, Moore M. Performance indicators for primary care groups: an evidence based approach. BMJ 1998; 317: 1354-60.
29. Dies F, Krell MJ, Whitlow P, et al. Intermittent dobutamine in ambulatory outpatients with chronic cardiac failure. (abstr) Circulation 1986; 74 (Suppl II): II-39.
30. Oliva F, Latini R, Politi A, et al. Intermittent 6-month low-dose dobutamine infusion in severe heart failure: DICE multicenter trial. Am Heart J 1999; 138 (Part 1): 247-53.
31. Young JB, Moen EK. Outpatient parenteral inotropic therapy for advanced heart failure. J Heart Lung Transplant 2000; 19 (Suppl): S49-S57.
32. Oliva F, Gronda E, Frigero M, et al. Outpatient intermittent dobutamine therapy in congestive heart failure. Z Kardiol 1999; 88 (Suppl 3): S28-S32.
33. Capomolla S, Febo O, Opasich C, et al. Chronic infusion of dobutamine and nitroprusside in patients with end-stage heart failure awaiting heart transplantation: safety and clinical outcome. Eur J Heart Fail 2001; 3: 601-10.
34. Stewart S, Pearson S. Uncovering a multitude of sins: medication management in the home post acute hospitalisation among the chronically ill. Aust NZJ Med 1999; 29: 220-7.
35. Leider HL. Heart failure and disease management. Am J Manag Care 1998; 4 (Suppl): S343-S348.
36. Bjork A, Linnè H, Liedholm B, et al. Effects of systematic education on heart failure patients knowledge after 6 months. A randomized controlled trial. Eur J Heart Fail 1999; 1: 219-27.
37. Rich MW, Beckham V, Wittenberg C, Leven CL, Freedland KE, Carney RM. A multidisciplinary intervention to prevent the readmission of elderly patients with congestive heart failure. N Engl J Med 1995; 333: 1190-5.
38. Fried TR, van Doorn C, O'Leary JR, Tinetti ME, Drickamer MA. Older persons' perceptions of home and hospital as sites of treatment for acute illness. Am J Med 1999; 107: 317-23.
39. McMurray JJV, Stewart S. Nurse led, multidisciplinary intervention in chronic heart failure. Heart 1998; 80: 430-1.
40. Stewart S, Marley JE, Horowitz JD. Effects of a multidisciplinary, home-based intervention on unplanned readmissions and survival among patients with chronic congestive heart failure: a randomised controlled study. Lancet 1999; 354: 1077-83.
41. Cline CM, Israelsson BY, Willenheimer RB, Broms K, Erhardt LR. Cost effective management programme for heart failure reduces hospitalisation. Heart 1998; 80: 442-6.
42. Kornowsky R, Zeeli D, Averbuch M, et al. Intensive homecare surveillance prevents hospitalization and improves morbidity rates among elderly patients with severe congestive heart failure. Am Heart J 1995; 129: 762-6.
43. West JA, Miller NH, Parker KM, et al. A comprehensive management system for heart failure improves clinical outcomes and reduces medical resource utilization. Am J Cardiol 1997; 79: 58-63.
44. Wilson JR, Smith JS, Dahle KL, Ingersoll GL. Impact of home health care on health care costs and hospitalization frequency in patients with heart failure. Am J Cardiol 1999; 83: 615-7.
45. Abraham WT, Bristow MR. Specialized centers for heart failure management. Circulation 1997; 96: 2755-7.
46. Rajfer SI. Perspective of the pharmaceutical industry on the development of new drugs for heart failure. J Am Coll Cardiol 1993; 22 (Suppl A): 198A-200A.
47. Havranek EP, Graham GW, Pan Z, et al. Process and outcome of outpatient management of heart failure: a comparison of cardiologist and primary care providers. Am J Manag Care 1996; 2: 783-9.
48. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, et al. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. N Engl J Med 2001; 344: 873-80.