- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.9.174 Tue, 17 Feb 2026, 13:20:54

Rassegne

Scompenso cardiaco da disfunzione diastolica: principi di trattamento

Bruno Pinamonti, Andrea di Lenarda, Gianfranco Sinagra

Unità Operativa di Cardiologia, Ospedale Maggiore, Azienda Ospedaliera "Ospedali Riuniti", Trieste

Key words:
Heart failure; Diastolic dysfunction; Pharmacological treatment.

The clinical relevance of diastolic dysfunction in heart failure has recently been emphasized. In fact, the presence of signs of heart failure does not imply a depressed left ventricular systolic function; moreover, the severity of heart failure and effort tolerance are more closely related to diastolic than to systolic indexes. However, the principal trials about the treatment of heart failure were mainly addressed to patients with significant left ventricular systolic dysfunction, whereas the optimal therapy for diastolic dysfunction is not well known. The aim of this review was to assess the rationale and the therapeutic options in heart failure due to diastolic dysfunction.

A diastolic dysfunction can be exclusive or associated with systolic dysfunction, as in dilated cardiomyopathy. It has to be noted that in this disease an improvement of diastolic function was demonstrated for most of the drugs currently employed in the treatment of heart failure, such as vasodilators, ACE-inhibitors, beta-blockers, digitalis, and other inotropic drugs. Moreover, the favorable effect of the treatment on diastolic parameters (reduction of left ventricular filling pressure, regression of restrictive filling pattern) is associated with a positive prognostic impact.

The main objective of the treatment of heart failure with preserved left ventricular systolic function is to control the symptoms by means of lowering high left ventricular filling pressure without significantly lowering cardiac output. According to the therapeutic guidelines of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force, the drugs indicated to treat symptomatic patients with heart failure and preserved left ventricular systolic function are diuretics and nitrates. Potentially useful, but with insufficiently proven efficacy are beta-blockers, calcium antagonists and ACE-inhibitors, whereas direct vasodilators and inotropic drugs were considered unadvisable.

It is important to remember that the treatment might possibly be oriented to the cause and also to the possible precipitating factors of the heart failure syndrome (i.e. ischemia, tachycardia, arrhythmias, hypertension).

In conclusion, considering the relatively common incidence of heart failure due to prevalent diastolic dysfunction, and the few available data about the therapeutic options in these patients, large multicenter trials devoted to the treatment of this syndrome are needed.

(Ital Heart J Suppl 2000; 1 (4): 469-480)

Ricevuto il 15 ottobre 1999; nuova stesura il 7 febbraio 2000; accettato il 15 febbraio 2000.

Per la corrispondenza:

Dr. Bruno Pinamonti

Unità Operativa di Cardiologia Azienda Ospedaliera "Ospedali Riuniti" Piazza dell'Ospedale, 1 34129 Trieste

Introduzione: importanza della disfunzione diastolica nello scompenso cardiaco

È noto dai dati della letteratura e dall'esperienza clinica come il quadro di scompenso cardiaco (SC) non sempre sia in rapporto alla presenza di una disfunzione sistolica ventricolare sinistra[1-4]. Infatti circa il 30-40% dei pazienti con SC presenta una frazione di eiezione ventricolare sinistra normale o solo lievemente ridotta[3-10].

Inoltre la severità del quadro clinico di SC e la tolleranza funzionale in tali pazienti si correlano meglio con gli indici di funzione diastolica che con quelli sistolici, essendo principalmente in relazione con la pressione di riempimento ventricolare sinistra, sia a riposo che soprattutto durante sforzo[11,12].

Questa rassegna ha lo scopo di analizzare il problema delle strategie del trattamento dello SC da disfunzione diastolica isolata o prevalente.

Disfunzione diastolica e trattamento: potenziali meccanismi a livello cellulare e biochimico

I meccanismi biochimici a livello cellulare della disfunzione diastolica non sono ancora ben conosciuti, anche se negli ultimi anni alcuni studi sperimentali hanno cominciato a far luce su questo aspetto affascinante, non privo di potenziali implicazioni terapeutiche[2,4].

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.9.174 Tue, 17 Feb 2026, 13:20:54

Alterazioni del rilasciamento attivo miocardico sono state più volte ipotizzate nello SC[2,4]. È stato infatti spesso osservato un aumento della concentrazione diastolica del calcio intracellulare in preparati di miocardio di pazienti con SC avanzato[13]. Inoltre nel miocardio scompensato o ipertrofico, sia umano che dell'animale da esperimento, la pompa calcio del reticolo sarcoplasmatico dimostra una ridotta efficienza[14]. Come possibile meccanismo biochimico di tali alterazioni è stata proposta una ridotta espressione genica dell'RNA messaggero per tale pompa del calcio[15], conseguenza di una ridotta produzione di AMP ciclico da parte dell'enzima adenilico-ciclasi[16]; questa alterazione potrebbe dipendere a sua volta o da una ridotta stimolazione β-adrenergica, probabilmente conseguenza di una *down-regulation* dei β-recettori[17], da un'alterata regolazione dell'enzima adenilico-ciclasi[2], o da un'anormale espressione delle proteine G che accoppiano i β-recettori all'adenilico-ciclasi nella membrana cellulare[2]. Inoltre, nello SC è stato riscontrato un aumento della proteina inibitrice G1[17]. Importante potrebbe essere ancora il ruolo del fosfolambano, proteina regolatrice il *reuptake* del calcio da parte del sistema reticolo-endoteliale[2]. Anche l'espressione genica di tale proteina è ridotta in pazienti con SC[13]. Si ricorda che il rilasciamento ventricolare, tramite il *reuptake* del calcio, viene influenzato dalla fosforilazione del fosfolambano per azione dell'AMP ciclico, ridotto nello SC[2].

È interessante rilevare come sostanze che aumentano la concentrazione di AMP ciclico, come la fosfocolina (attivatore diretto dell'adenilico-ciclasi), i farmaci beta-stimolanti e gli inibitori della fosfodiesterasi (enzima che degrada l'AMP ciclico) si sono dimostrati capaci di migliorare il rilasciamento[16,17].

Interessanti dati sperimentali riguardano le influenze dei sistemi neurormonali sulla funzione diastolica, ed in particolare sulla *stiffness*, o rigidità ventricolare, e quindi sulle cosiddette proprietà elastiche passive che influenzano la curva pressione-volume diastolica ventricolare (Fig. 1)[18]. I dati principali riguardano il sistema renina-angiotensina tissutale cardiaco e l'endotelina.

Schunkert et al.[19] hanno potuto dimostrare, in ratti con ipertrofia ventricolare sinistra indotta sperimentalmente da stenosi aortica, un aumento della concentrazione dell'RNA messaggero per l'enzima di conversione dell'angiotensina I in angiotensina II. Tale alterazione biochimica determinava un aumento dell'angiotensina II ed una marcata disfunzione diastolica, con notevole aumento della pressione telediastolica ventricolare sinistra. Non ben noti sono i meccanismi cellulari di tali alterazioni, potendo coinvolgere la fosfatidilinositolo e/o l'alterata omeostasi del calcio intracellulare[2].

Nelle principali situazioni patologiche caratterizzate da una disfunzione diastolica cronica un aumento della rigidità delle pareti ventricolari dipende principalmente da una patologica fibrosi e quindi almeno in parte da un anormale *turnover* del collagene[20]; anche a questo livello sembra esservi un ruolo importante del sistema renina-angiotensina-aldosterone tissutale cardiaco[21]. Infatti nello studio di Fullerton e Funder[22] l'infusione di angiotensina II determinava un'aumentata produzione di collagene nelle colture di fibroblasti cardiaci di ratto. Sun e Weber[23] hanno invece potuto dimostrare una ridotta produzione di collagene interstiziale miocardico mediante trattamento con farmaci ACE-inibitori (ratti trattati con lisinopril), probabilmente attraverso un'azione di regolazione sul livello di bradichinine. Un effetto simile sulla riduzione della fibrosi potrebbe essere svolto anche dai betabloccanti. Infatti è stato dimostrato sperimentalmente un effetto di tali farmaci nel ridurre la sintesi di collagene e di altre proteine non collagene nel cuore e nell'aorta di ratti ipertesi, mediante la stimolazione dei fibroblasti da parte del sistema simpatico abnormemente attivato nello SC[24].

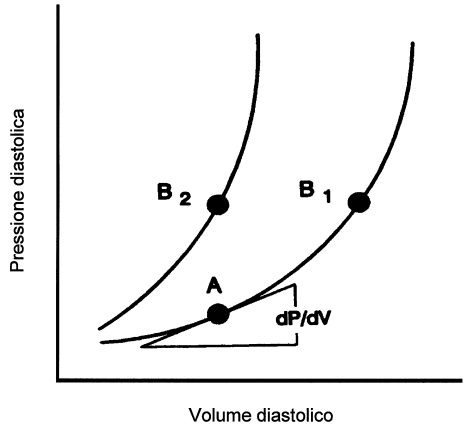

Figura 1. *Esempi di curve pressione-volume diastoliche ventricolari. Le curve sono di tipo esponenziale ascendente. La pendenza delle curve pressione-volume (dP/dV) corrisponde alla rigidità o* stiffness *di camera. A = condizioni emodinamiche normali; B_1 = aumento della* stiffness *e della pressione diastolica indotta da dilatazione della camera (disfunzione diastolica + sistolica); B_2 = aumento della* stiffness *conseguenza di alterazioni strutturali del miocardio (disfunzione diastolica "pura", senza dilatazione). Da Gaasch et al.[18], modificata.*

Effetti benefici degli ACE-inibitori sono stati rilevati in particolare in modelli sperimentali caratterizzati da ipertrofia ventricolare sinistra secondaria a sovraccarico di pressione. Weinberg et al.[25] hanno osservato un effetto benefico del fosinopril in ratti con stenosi aortica sperimentale, riscontrando una regressione dell'ipertrofia ed un miglioramento della sopravvivenza. Ancora, Friedrich et al.[26] hanno osservato, in pazienti con stenosi aortica ed ipertrofia ventricolare sinistra secondaria, che un'infusione intracoronarica di enalaprilat, ad un dosaggio privo di effetti neurormonali sistemici, determinava un aumento della distensibilità diastolica, associata ad un aumento del rilasciamento e del riempimento ventricolare sinistro.

Importante appare inoltre il ruolo dell'endotelina. Nel cuore isolato di ratto un'infusione di endotelina-1 determina un aumento della rigidità e della pressione telediastolica ventricolare sinistra, non in rapporto a va-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.9.174 Tue, 17 Feb 2026, 13:20:54

socostrizione coronarica o ad aumento del postcarico[27]. Tale alterazione fisiopatologica deriverebbe da un'azione diretta della sostanza sulla concentrazione del calcio citosolico.

Un effetto favorevole sulla funzione diastolica (riduzione della pressione telediastolica e miglioramento del rilasciamento ventricolare sinistro) è stato dimostrato sperimentalmente per il farmaco bosentan, inibitore selettivo dell'endotelina-1 in cani con SC cronico nello studio di Shimoyama et al.[28].

Infine alcuni nuovi farmaci interagenti con la cinetica del calcio hanno dimostrato effetti interessanti sulla disfunzione diastolica in studi su animali: in particolare il trattamento con pimobendan, farmaco con azione di sensibilizzante al calcio per la troponina C (oltre che inibitore della fosfodiesterasi), ha determinato un miglioramento del rilasciamento diastolico e della distensibilità ventricolare sinistra in cani affetti da SC indotto da tachicardia, nonostante una scarsa azione sugli indici di funzione sistolica[29]. Mulder et al.[30] hanno invece recentemente osservato un effetto favorevole del mibefradil, inibitore selettivo dei canali T del calcio, possibili mediatori dell'ipertrofia e potenzialmente aritmogeni. In un modello sperimentale di ratti con SC cronico il trattamento con tale farmaco si è associato ad una riduzione della pressione telediastolica ventricolare sinistra ed anche ad un miglioramento della sopravvivenza, di entità simile a quanto osservato con un trattamento con ACE-inibitore.

Obiettivi del trattamento dello scompenso cardiaco da disfunzione diastolica

Sono innanzitutto da tenere presenti i principali obiettivi del trattamento in un paziente con SC che consistono, in primo luogo, nel migliorare la sopravvivenza e rallentare la progressione della malattia, ed inoltre nel migliorare i sintomi, la qualità di vita dei pazienti e le alterazioni emodinamiche[31-33].

Se si considera l'approccio terapeutico allo SC da disfunzione diastolica appare utile distinguere i pazienti con disfunzione diastolica isolata da quelli nei quali essa sia associata a dilatazione e disfunzione sistolica ventricolare sinistra o biventricolare[1,12,31,34].

In entrambe le situazioni fisiopatologiche un'alterata funzione diastolica può dipendere da uno o più fattori potenzialmente influenzabili dai farmaci. I principali determinanti della funzione diastolica sono i seguenti (Tab. I)[1]: 1) rilasciamento attivo; 2) proprietà elastiche passive; 3) influenze estrinseche[1-3,8,18,35-37]. Il rilasciamento miocardico è un processo attivo che richiede energia[1,2,35] durante il quale avviene il trasporto degli ioni calcio dallo spazio intracellulare del miocita all'interno del reticolo sarcoplasmatico ed all'esterno della cellula attraverso la membrana cellulare, con conseguente riduzione della concentrazione del calcio citosolico tale da produrre una riduzione delle interazioni tra i filamenti di actina e miosina. Tale processo attivo è chiamato inattivazione ed è influenzato, oltre che dall'attività dei sistemi di pompa calcio ATPasi del reticolo sarcoplasmatico e di membrana, anche dalle condizioni di carico cui è sottoposto il miocardio e dal grado di sincronia regionale delle pareti (*nonuniformity*). Anomalie di uno o più di questi tre fattori possono determinare un rallentamento del processo di rilasciamento[1-3,8,35]. Le proprietà elastiche passive ventricolari vengono espresse mediante la curva pressione-volume diastolica (Fig. 1)[1-3,18,35]. La pendenza di tale curva corrisponde alla cosiddetta *stiffness* o rigidità della camera, mentre il suo reciproco corrisponde alla compliance[1,18,35]. La *stiffness* viene influenzata sia dalla composizione del miocardio (per esempio aumenta in presenza di fibrosi) che dalle dimensioni della camera ventricolare e dallo spessore delle pareti[1,18,35].

Tabella I. Principali fattori che influenzano la funzione diastolica ventricolare sinistra.

Rilasciamento miocardico
Inattivazione
Condizioni di carico
Asincronia regionale
Proprietà elastiche passive (*stiffness*)
Composizione del miocardio (per esempio fibrosi)
Geometria ventricolare sinistra (dimensioni camera, spessore pareti)
Fattori estrinseci
Interdipendenza ventricolare
"Restrizione" del pericardio
"Turgore" coronarico

Da Lorell[1], modificata.

La funzione diastolica dipende però anche da altri fattori, detti "fattori estrinseci", come l'interdipendenza ventricolare, la "restrizione" da parte del pericardio e il "turgore" coronarico[36,37].

Trattamento della disfunzione diastolica associata a disfunzione sistolica ventricolare

Come è stato già ricordato sopra, spesso anche in pazienti con SC che dimostrano una dilatazione e disfunzione sistolica ventricolare sinistra i parametri di funzione diastolica sono spesso anormali. Tipica situazione patologica caratterizzata da un'associazione tra disfunzione sistolica e diastolica è la cardiomiopatia dilatativa[38] idiopatica e postinfartuale. In tale patologia un aumento della pressione di riempimento ed un aumento della *stiffness* ventricolare possono dipendere da più fattori[1]. Innanzitutto, un'importante dilatazione e riduzione della funzione di pompa del ventricolo sinistro, caratteristica della malattia, determinano uno spostamento a destra sulla curva pressione-volume diastolica ventricolare; dato che tale curva è di tipo esponen-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.9.174 Tue, 17 Feb 2026, 13:20:54

ziale ascendente (Fig. 1)[18], ciò corrisponde ad un aumento della pressione diastolica e della pendenza della curva stessa, e cioè della *stiffness*[1,35].

Inoltre, un aumento della *stiffness* miocardica può essere anche conseguenza di alterazioni strutturali delle pareti, e principalmente dalla fibrosi[1,38].

Anche il processo del rilasciamento attivo ventricolare risulta anormale in tale patologia[38], ma le conseguenze emodinamiche di tale alterazione fisiopatologica sono verosimilmente meno rilevanti.

Infine, specie nei pazienti più gravi, con dilatazione di tutte le camere cardiache e disfunzione biventricolare, l'elevata pressione di riempimento ventricolare sinistra può dipendere anche da influenze estrinseche, come l'interdipendenza ventricolare, l'effetto "restrittivo" del pericardio e la tensione dei vasi coronarici[36,37] (Tab. I).

Considerando le implicazioni terapeutiche di tali osservazioni, è interessante osservare come un miglioramento dei parametri diastolici sia stato dimostrato nella cardiomiopatia dilatativa, sia allo studio emodinamico che con metodiche non invasive, per la maggior parte dei farmaci usualmente impiegati nel trattamento dello SC, quali i vasodilatatori (nitrati, nitroprussiato), gli ACE-inibitori, la digitale ed altri farmaci inotropi (dobutamina ed inibitori della fosfodiesterasi) ed inoltre per i betabloccanti[39-47]. Il trattamento con betabloccanti può inoltre ridurre l'aumento patologico della pressione capillare polmonare indotto dallo sforzo in tali pazienti[48].

Il meccanismo d'azione di tali farmaci sulla diastole è variabile, a seconda dell'effetto del farmaco e della situazione fisiopatologica cardiaca. Ad esempio, un agente capace di far migliorare la funzione di pompa e di ridurre il volume del ventricolo sinistro può determinare un miglioramento secondario della funzione diastolica, mediante uno spostamento a sinistra sulla curva pressione-volume con conseguente riduzione della pressione di riempimento e della pendenza di tale curva (e quindi della *stiffness*)[41] (Fig. 1). Un ridotto ritorno venoso sistemico, mediante venodilatazione (effetto di farmaci diuretici e vasodilatatori venosi, tipo i nitrati) può determinare inoltre una riduzione del volume delle camere cardiache destre, con conseguente riduzione dell'interdipendenza ventricolare, dell'effetto di "restrizione" del pericardio e del "turgore" coronarico e conseguente spostamento in basso della curva pressione-volume diastolica ventricolare sinistra[39,41] (Fig. 1). Tale effetto sarà più evidente, come è già stato ricordato, nei pazienti con dilatazione e disfunzione biventricolare[39,41]. Infine, alcuni farmaci potrebbero influenzare favorevolmente i determinanti diretti del rilasciamento attivo e delle proprietà elastiche passive ventricolari, anche se non vi sono attualmente dati convincenti in letteratura.

È da tener presente inoltre come un impatto favorevole sulla prognosi del trattamento dello SC si correli, oltre che con il miglioramento della frazione di eiezione[49], anche con la riduzione della pressione di riempimento ventricolare sinistra, come dimostrato nello studio di Stevenson et al.[50] in un gruppo di pazienti con severa disfunzione ventricolare sinistra candidati a trapianto cardiaco.

Dati interessanti a tale proposito sono stati recentemente ottenuti mediante una valutazione non invasiva eco-Doppler di parametri di riempimento ventricolare sinistro, in particolare riguardo alla presenza di un riempimento di tipo "restrittivo". Tale pattern di riempimento, caratterizzato all'eco-Doppler transmitralico da un ridotto tempo di decelerazione dell'onda E di riempimento rapido protodiastolico[51] (Fig. 2), è compatibile con un aumento patologico della *stiffness* ventricolare[52] ed è correlato con elevate pressioni di riempimento del ventricolo sinistro[53,54]. Si ricorda che il "pattern restrittivo" è un parametro caratteristico della cardiomiopatia restrittiva, ma è di frequente riscontro anche in pazienti con vari tipi di cardiopatie e segni clinici di SC, associati o meno a dilatazione e disfunzione sistolica ventricolari[51,53,54]. Inoltre, questa anomalia di flusso si è dimostrata un importante fattore prognostico sfavorevole in varie cardiopatie[53,55-57], con valore "incrementale" rispetto a parametri clinici ed ecocardiografici di funzione sistolica[57].

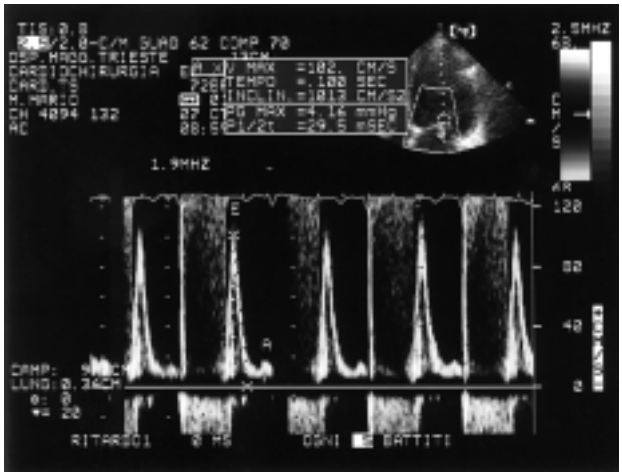

Figura 2. *Esempio di curva Doppler transmitralica con "pattern restrittivo" di riempimento ventricolare sinistro. Esso è caratterizzato da una riduzione patologica del tempo di decelerazione dell'onda E di riempimento rapido protodiastolico (tempo: 100 ms) e usualmente da un'onda E prevalente rispetto all'onda A di riempimento telediastolico da contrazione atriale (aumento del rapporto E/A).*

Una valutazione prognostica basata soltanto sui dati ottenuti all'osservazione iniziale è tuttavia limitata, in quanto non prende in considerazione l'evoluzione della malattia ed i potenziali effetti del trattamento. I parametri del riempimento ventricolare sinistro possono infatti variare nel corso del follow-up, essendo dipendenti da numerosi fattori, ed in particolare dai "carichi" cui è sottoposto il ventricolo sinistro (precarico e postcarico)[36,58]. Recenti lavori, principalmente su pazienti con

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.9.174 Tue, 17 Feb 2026, 13:20:54

cardiomiopatia dilatativa o cardiopatia ischemica cronica e SC, hanno dimostrato l'importanza di una rivalutazione con eco-Doppler nei pazienti con pattern restrittivo dopo un periodo di trattamento "ottimizzato". Infatti, una reversibilità del pattern restrittivo dopo trattamento si associa ad una prognosi nettamente migliore[59-61]. Inoltre, anche una manipolazione del carico acuta (mediante infusione di nitroprussiato) è in grado di modificare tale tipo di riempimento restrittivo[40,62] con implicazioni prognostiche favorevoli[62].

Al contrario, la persistenza del "pattern restrittivo" al Doppler, come pure di elevate pressioni di riempimento del ventricolo sinistro all'emodinamica, nonostante trattamento "ottimizzato", sono considerati segni prognostici molto sfavorevoli[50,59-62].

Non sono ancora noti eventuali effetti dei farmaci su altri parametri eco-Doppler di funzione diastolica, come quelli del flusso venoso polmonare, correlati con la pressione di riempimento ventricolare sinistra[63].

Un cenno finale meritano i potenziali effetti favorevoli sulla funzione diastolica della stimolazione bicamerale mediante pacemaker sequenziale (DDD) con intervallo atrioventricolare breve in alcuni pazienti con SC[64-67].

Tale tipo di trattamento elettrico, mediante un accorciamento dell'intervallo atrioventricolare, a parità di frequenza cardiaca, corrisponde infatti ad un aumento del tempo di riempimento ventricolare, che può essere molto breve in alcuni pazienti tachicardici, con blocco atrioventricolare di I grado o con contrazione e rilasciamento incoordinati[64-67] e può essere un fattore importante di alterata funzione diastolica[68]. Inoltre, la riduzione delle dimensioni delle camere cardiache osservata in tali pazienti suggerisce una riduzione del precarico[65], e quindi della pressione di riempimento ventricolare (Fig. 1). Viene ancora ricordata da tali autori l'importanza per un normale riempimento di una sequenza appropriata della contrazione atrioventricolare[67].

Un altro effetto positivo di tale tipo di elettrostimolazione è costituito dalla riduzione del rigurgito telediastolico delle valvole atrioventricolari, particolarmente frequente nei pazienti con blocco atrioventricolare di I grado, ma anche in quelli con turbe di conduzione intraventricolari con contrazione e rilasciamento incoordinati[64,66,67,69].

Un limite degli studi riportati è tuttavia la mancanza di dati emodinamici con dimostrazione di un reale effetto benefico di tale tipo di pacing sulla pressione di riempimento ventricolare[67]; rimangono inoltre ancora ignote le potenziali conseguenze prognostiche di tale trattamento.

Potenzialmente interessante, anche se ancora da verificare nella sua utilità clinica e riguardo alle sue conseguenze sulla diastole, appare l'approccio con stimolazione biventricolare che ha lo scopo di sincronizzare la contrazione ed il rilasciamento cardiaco in pazienti con severe turbe della conduzione intraventricolare[70].

Trattamento della disfunzione diastolica con normale funzione sistolica ventricolare

Nonostante da studi epidemiologici lo SC con funzione di pompa ventricolare conservata sia relativamente frequente (30-40% nelle diverse casistiche)[5,6,9,10], in particolare nei pazienti anziani ed ipertesi[9,10], analizzando i dati della letteratura attualmente disponibili, è interessante notare come il trattamento di tale sindrome clinica non sia ancora ben definito[4,31-33].

I risultati dei grandi trial sul trattamento dello SC riguardano infatti principalmente pazienti con frazione di eiezione ridotta[31].

Inoltre, anche quando in alcuni studi è stato analizzato il sottogruppo di casi con funzione sistolica "conservata"[71,72], la "disfunzione diastolica" non è stata valutata con esami strumentali specifici, ma soltanto "ipotizzata" come condizione determinante la situazione clinica di scompenso cardiaco; non sono stati inoltre sperimentati trattamenti specifici per la disfunzione diastolica[3-7].

Altre informazioni sul trattamento dello SC da disfunzione diastolica derivano da studi clinico-strumentali su pazienti con varie patologie caratterizzate da disfunzione diastolica isolata o prevalente. La maggior parte dei dati disponibili riguardano studi sulla cardiomiopatia ipertrofica, tipica patologia nella quale la disfunzione diastolica rappresenta l'alterazione emodinamica principale[73].

È tuttavia da osservare che nella maggior parte di tali studi, pubblicati alcuni anni fa, gli effetti dei farmaci (generalmente betabloccanti o calcioantagonisti) sulla disfunzione diastolica sono stati valutati considerando soltanto parametri di riempimento ventricolare sinistro (ottenuti da dati eco M-mode digitalizzato, eco-Doppler, o angiografia radioisotopica)[74-76] ed in particolare l'inversione del rapporto E/A e la riduzione del *peak filling rate* ventricolare sinistro, indici attualmente non più ritenuti affidabili marker di disfunzione diastolica clinicamente importante[36,77]. Infatti l'inversione del rapporto E/A della curva Doppler transmitralica, che corrisponde ad una prevalenza del riempimento telediastolico da contrazione atriale, può essere un reperto normale nei soggetti anziani[78] e, in tale popolazione, non vi è alcuna correlazione tra tale pattern di riempimento e segni clinici di SC[78,79].

L'errata valutazione "emodinamica" della funzione diastolica basata sui parametri di riempimento è stata chiaramente dimostrata nello studio di Nishimura et al.[80]. Tali autori hanno studiato mediante eco-Doppler e studio emodinamico invasivo simultaneo un gruppo di pazienti con cardiopatia ischemica, frazione di eiezione conservata ed inversione del rapporto E/A allo studio eco-Doppler, prima e dopo somministrazione di verapamil. Tale farmaco ha aumentato in maniera significativa il riempimento ventricolare protodiastolico, "normalizzando" il rapporto E/A; tuttavia, l'effetto emodinamico corrispondente non è stato un migliora-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.9.174 Tue, 17 Feb 2026, 13:20:54

mento di parametri di rilasciamento ventricolare sinistro (come la costante τ), bensì un incremento della pressione di riempimento ventricolare sinistra, e quindi un effetto del tutto sfavorevole. Tali risultati possono essere spiegati se si considerano i determinanti del riempimento ventricolare, influenzato non solo dal rilasciamento ventricolare ma anche dalla pressione atriale sinistra[81] (Tab. II). Il pattern di riempimento caratterizzato da ridotta onda protodiastolica (onda E) e prevalenza del riempimento telediastolico da contrazione atriale (onda A), e cioè da inversione del rapporto E/A, corrisponde a un anormale rilasciamento e generalmente a pressione di riempimento ventricolare normale o soltanto lievemente aumentata[51], mentre nelle situazioni caratterizzate da elevata pressione di riempimento ventricolare, e quindi da una disfunzione diastolica più importante, la curva Doppler mitralica può presentare un aspetto "restrittivo", con onda E prevalente (Fig. 2), oppure un aspetto "pseudo-normale"[36,51]. Un effetto favorevole di un trattamento sulla funzione diastolica dovrebbe quindi, a nostro avviso, prendere in considerazione una regressione di tale "pattern restrittivo", se presente nella valutazione di base, ed una valutazione emodinamica non invasiva più completa che consideri anche parametri del flusso venoso polmonare meglio correlati con la pressione atriale sinistra[63].

I risultati degli studi sull'impiego della stimolazione elettrica con pacemaker sequenziale nella cardiomiopatia ipertrofica sono controversi. Mentre un certo effetto benefico è stato ottenuto in alcuni pazienti con forma "ostruttiva" (significativa riduzione del gradiente intraventricolare)[82,83], i risultati del pacing sequenziale sul gruppo più numeroso di pazienti con cardiomiopatia ipertrofica senza gradiente, ed in particolare sui parametri di funzione diastolica, non sono invece chiari[83-85]. È stato al contrario recentemente dimostrato, mediante valutazione emodinamica, un effetto negativo della stimolazione elettrica sequenziale sulla funzione sistolica e soprattutto diastolica, con aumento anche notevole della pressione di riempimento ventricolare, sia in casi di cardiomiopatia ipertrofica con gradiente intraventricolare, che in quelli senza gradiente[83,85].

È ancora da osservare che negli studi pubblicati sull'argomento, sia riguardo ai farmaci che al trattamento elettrico, non è stata generalmente presa in considerazione la potenziale influenza di tali trattamenti sulla sopravvivenza e sull'evoluzione della malattia. Non sono infine noti eventuali effetti di farmaci o del pacing sulla regressione di "pattern restrittivo" in pazienti con SC da disfunzione diastolica isolata.

Pur in mancanza di dati certi sui risultati del trattamento farmacologico nei pazienti con SC da disfunzione diastolica isolata, è importante considerare le linee guida sul trattamento della SC della Task Force dell'American College of Cardiology/American Heart Association[31], le quali prevedono anche il sottogruppo dei pazienti con SC e funzione di pompa ventricolare sinistra conservata (Tab. III).

Tabella III. Linee guida al trattamento dello scompenso cardiaco da disfunzione diastolica isolata: raccomandazioni dell'American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Heart Failure[31].

Classe I: diuretici, nitrati, farmaci per controllare la frequenza ventricolare nella FA, anticoagulanti (se FA o embolie pregresse)
Classe II: calcioantagonisti, betabloccanti, ACE-inibitori, anticoagulanti se trombi intracardiaci
Classe III: inotropi positivi in assenza di disfunzione sistolica, trattamento aritmie asintomatiche

Classe I = usualmente indicati, sempre accettabili; Classe II = accettabili, ma di efficacia non certa e talora controversa; Classe III = generalmente non indicati; FA = fibrillazione atriale.

In tale documento si ricorda come il principale obiettivo del trattamento nello SC da disfunzione diastolica sia quello di controllare i sintomi mediante la riduzione della pressione di riempimento ventricolare, senza però ridurre la portata cardiaca. Tale notazione appare particolarmente importante in questa situazione fisiopatologica, caratterizzata da un margine terapeutico ristretto dei farmaci dello SC, conseguenza della rapida pendenza della curva pressione-volume diastolica (Fig. 1): un'eccessiva riduzione del precarico indotta da trattamento con diuretici e/o vasodilatatori si associa ad un rischio di severa ipotensione e bassa portata[3,4,7,31].

Secondo tali linee guida, sono considerati indicati nei pazienti sintomatici con SC da disfunzione diastolica (farmaci di classe I) i diuretici ed i farmaci vasodila-

Tabella II. Alterazioni del riempimento ventricolare sinistro all'eco-Doppler: significato emodinamico.

	Dati eco-Doppler	Pressione di riempimento ventricolare sinistra
Anormale rilasciamento ventricolare sinistro	↓E, ↑A, ↓E/A, ↑TDecE	Usualmente normale
Pseudo-normale	Apparentemente normale	↑ Moderatamente
Pattern restrittivo	↑E, ↓A, ↑E/A, ↓TDecE	↑ Notevolmente

A = velocità massima onda A; E = velocità massima onda E; E/A = rapporto E/A; TDecE = tempo di decelerazione dell'onda E.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.9.174 Tue, 17 Feb 2026, 13:20:54

tatori venosi, quali i nitrati (Tab. III). Tali farmaci riducono l'elevata pressione di riempimento ventricolare, alleviando di conseguenza i sintomi ad essa correlati, mediante riduzione del ritorno venoso sistemico e/o polmonare e conseguente spostamento a sinistra sulla curva pressione-volume diastolica (Fig. 1); in presenza di dilatazione atriale e del ventricolo destro è da considerare inoltre l'influenza positiva del trattamento nel ridurre l'interdipendenza ventricolare e l'effetto "restrittivo" del pericardio[4,39,41]. Anche se tale trattamento appare necessario in alcuni casi e può essere benefico sui sintomi di SC, non sono tuttavia note eventuali implicazioni prognostiche. Come è stato osservato più sopra, va invece ricordata la necessità di un'attenta modulazione del dosaggio per la frequente dipendenza dalla "riserva di precarico" di questi cardiopatici.

Altri farmaci, considerati "potenzialmente utili", ma con efficacia non ancora sufficientemente provata (classe II), sono i betabloccanti, i calcioantagonisti e gli ACE-inibitori (Tab. III).

Il trattamento con betabloccanti, anche se probabilmente non è in grado di influenzare direttamente il rilasciamento e la *stiffness* ventricolare[3,45,86,87], può migliorare la disfunzione diastolica con meccanismi indiretti, come quello di rallentare la frequenza cardiaca prolungando il tempo di riempimento e permettendo uno svuotamento atriale sinistro più completo, sia a riposo che durante sforzo[3,88]. Inoltre, tale trattamento può contribuire a ridurre il consumo miocardico di ossigeno, controllare l'ipertensione arteriosa, regredire l'ipertrofia ventricolare e forse la fibrosi, determinanti queste importanti nella disfunzione diastolica dei pazienti ipertesi e con cardiopatia ischemica[4,24,87,89].

I farmaci calcioantagonisti sono stati più volte considerati farmaci d'elezione nel trattamento dello SC da disfunzione diastolica, per un loro ipotizzato effetto favorevole sul rilasciamento attivo ventricolare, conseguenza di un ridotto sovraccarico di calcio intracellulare[90]. Tale effetto non è stato tuttavia sufficientemente provato, mentre probabilmente i meccanismi d'azione favorevole di tale classe di farmaci sulla diastole sono molteplici e variabili a seconda delle condizioni cliniche e della patologia: controllo dell'ipertensione arteriosa, riduzione del consumo miocardico di ossigeno, vasodilatazione del microcircolo coronarico e regressione dell'ipertrofia[4,90-92]. In alcuni studi clinici pubblicati alcuni anni fa, il trattamento con alcuni di tali farmaci (verapamil, nifedipina, diltiazem) aveva determinato un miglioramento degli indici di riempimento ventricolare nella cardiomiopatia ipertrofica[74,75,90] e probabilmente anche in pazienti con ipertensione arteriosa, SC e funzione di pompa conservata[4,90,93,94] ed in soggetti anziani con anormale riempimento diastolico[95]. È da ricordare tuttavia, come discusso precedentemente, che tali effetti sugli indici di riempimento non sempre correlano con un reale miglioramento degli indici emodinamici "invasivi" della funzione diastolica[96-100], ma possono essere invece secondari ad un aumento della pressione di riempimento[36,80].

Inoltre, né per i betabloccanti, né per i calcioantagonisti sono tuttora noti gli effetti sulla sopravvivenza e sulla progressione della patologia.

I farmaci ACE-inibitori, universalmente considerati farmaci fondamentali nel trattamento dello SC con disfunzione sistolica[101], vengono invece impiegati meno frequentemente nei casi con SC e funzione di pompa conservata[5,72]. Alcune recenti osservazioni tuttavia suggeriscono un potenziale effetto favorevole di tale trattamento anche in questa categoria di malati.

I ricercatori degli studi multicentrici V-HeFT[71] hanno selezionato il sottogruppo di pazienti con SC e disfunzione ventricolare sinistra sistolica lieve (frazione di eiezione > 35%) ed hanno potuto rilevare, oltre ad una mortalità più bassa rispetto ai pazienti con disfunzione sistolica importante, una riduzione nella mortalità del gruppo trattato con enalapril rispetto al trattamento con idralazina + isosorbide dinitrato (studio V-HeFT II). In tale studio la ridotta mortalità era principalmente dovuta ad una riduzione dei casi di morte improvvisa. Nel recente studio prospettico e policentrico di Philbin e Rocco[72], un trattamento con ACE-inibitori in pazienti con SC e funzione di pompa conservata (frazione di eiezione > 40%) si associava ad un *trend* di ridotto rischio di mortalità globale e ad un ritardo nel tempo medio di riammissione in ospedale. Tali autori hanno concluso che gli ACE-inibitori potrebbero essere utili anche nei pazienti con SC e funzione di pompa conservata.

Alcuni meccanismi d'azione di tali farmaci sono stati ipotizzati[4,71,72]. Innanzitutto il trattamento con ACE-inibitori nei pazienti ipertesi è utile nel controllare la pressione arteriosa e nel ridurre la massa ventricolare, entrambi fattori importanti della funzione diastolica[2,3,72,87]. Inoltre, come è stato ricordato più sopra nel paragrafo sui cenni fisiopatologici e biochimici, l'ipertrofia ventricolare secondaria al sovraccarico di pressione si può associare ad un aumento dell'angiotensina II dipendente dal sistema ACE tissutale con conseguente alterazione del rilasciamento e aumento della pressione di riempimento ventricolare[19,102]. Dati sperimentali su animali suggeriscono che il trattamento con ACE-inibitori si associa ad una regressione del patologico accumulo di collagene interstiziale miocardico ed a un miglioramento della *stiffness* ventricolare[103]. Infine tali farmaci sembrerebbero in grado di prevenire o far regredire l'ipertrofia ed il rimodellamento vascolare, con conseguente beneficio sulla funzione diastolica in rapporto all'aumento del flusso ematico[104].

In conclusione, per poter confermare tali dati e per poter raccomandare tali farmaci nei pazienti con SC e funzione di pompa conservata, sono auspicabili studi randomizzati multicentrici su ampie casistiche[72].

Secondo le linee guida dell'American College of Cardiology/American Heart Association i farmaci vasodilatatori diretti, come l'idralazina, e gli inotropi positivi, compresa la digitale, vengono considerati non in-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.9.174 Tue, 17 Feb 2026, 13:20:54

dicati (classe III) nello SC con funzione di pompa conservata (Tab. III)[31].

Tuttavia, riguardo alla digitale vi sono alcune considerazioni da tenere presenti: tale farmaco può essere indicato nei pazienti in fibrillazione atriale ed elevata frequenza ventricolare in alternativa o in associazione ai betabloccanti o ai calcioantagonisti, tipo verapamil o diltiazem. Inoltre i dati recentemente pubblicati dello studio policentrico DIG Trial suggeriscono che la digitale potrebbe essere utile nel ridurre la mortalità e le ospedalizzazioni per SC anche nel sottogruppo di pazienti con SC in ritmo sinusale e con frazione di eiezione conservata[105]. I possibili meccanismi d'azione di un effetto benefico della digitale in tali pazienti vengono discussi nel recente lavoro di Massie e Abdalla[106]; anche se la digitale non appare influenzare positivamente il rilasciamento ventricolare, il farmaco potrebbe invece agire favorevolmente sui determinanti delle proprietà elastiche passive del miocardio, mediante un'inibizione della produzione di collagene e dell'ipertrofia ventricolare[107] e probabilmente anche attraverso una favorevole influenza sui sistemi barorecettoriali e neurormonali[106,108,109].

Secondo alcuni studi i farmaci beta-stimolanti, quali la dobutamina, e gli inibitori della fosfodiesterasi, come l'amrinone e il milrinone, sarebbero dotati di azione "lusitropa" positiva, determinando un miglioramento sia del rilasciamento che della compliance diastolica ventricolare valutata con le curve pressione-volume[41,44,110,111]. Tuttavia tali studi sono stati realizzati in acuto in soggetti normali o in pazienti con SC e disfunzione sistolica e diastolica associate, oppure in pazienti senza segni di SC. Non sono quindi noti eventuali effetti benefici di tali farmaci nello SC da disfunzione diastolica isolata e soprattutto in cronico.

È inoltre non ancora dimostrata l'utilità di altri farmaci, ad esempio degli inibitori dell'endotelina[112].

Trattamento dello scompenso cardiaco da disfunzione diastolica isolata: suggerimenti pratici

In conclusione, riguardo alla gestione dei pazienti con SC e funzione di pompa conservata ("SC da disfunzione diastolica isolata"), appare utile ricordare alcuni suggerimenti clinici:

• è bene che il paziente venga valutato in maniera approfondita, in particolare con studio eco-Doppler, al momento del riscontro del quadro clinico di SC, al fine di identificare la possibile etiologia, i parametri di funzione sistolica e diastolica del ventricolo sinistro, l'eventuale presenza di rigurgito mitralico importante e di alterazioni delle camere cardiache destre. In base a tali parametri, ed anche alla probabile etiologia del quadro, verrà pianificato il trattamento;

• quando lo studio eco-Doppler dimostri un riempimento "restrittivo" il paziente dovrebbe essere considerato a rischio ed il trattamento orientato nel tentativo di ridurre le pressioni di riempimento e quindi di far regredire tale alterazione. Il trattamento consigliato è quello diuretico e con vasodilatatori venosi o combinati;

• come è stato più sopra rilevato, è tuttavia da prestare particolare attenzione alla notevole "dipendenza dal carico" in tali pazienti, con rischio di ipotensione severa e bassa portata per trattamenti aggressivi;

• mentre non appare indicato in tali pazienti il trattamento con farmaci inotropi positivi puri (eccetto la digitale, in presenza di fibrillazione atriale), non è ancora del tutto definito il ruolo terapeutico di farmaci betabloccanti, calcioantagonisti e ACE-inibitori;

• infine, è da ricordare come il trattamento più efficace della disfunzione diastolica sia quello orientato sulle cause (ad esempio la pericardite costrittiva) e sui fattori potenzialmente aggravanti tale patologia (ad esempio ischemia miocardica, tachicardia, aritmie sopraventricolari, ipertensione arteriosa, ipertrofia ventricolare sinistra)[3,4,7,113];

• sono auspicabili in futuro studi orientati in maniera specifica al trattamento di pazienti con SC da disfunzione diastolica[4,6] in particolare utilizzando parametri strumentali con significato prognostico e farmaci con potenziale azione favorevole sulla diastole[7].

Riassunto

Negli ultimi anni l'importanza della disfunzione diastolica nello scompenso cardiaco viene sempre più enfatizzata: non è infatti infrequente riscontrare quadri di scompenso cardiaco in assenza di un'importante depressione della funzione di pompa ventricolare sinistra e, d'altra parte, è noto come la severità del quadro clinico e la tolleranza funzionale dei pazienti in scompenso siano meglio correlate con indici di funzione diastolica che con quelli sistolici. Tuttavia i principali trial sul trattamento dello scompenso cardiaco sono stati per lo più indirizzati al gruppo di pazienti con importante disfunzione sistolica e non è ancora ben nota la terapia ottimale della disfunzione diastolica. Questa rassegna ha lo scopo di analizzare il razionale e la strategia del trattamento dello scompenso cardiaco da disfunzione diastolica isolata o prevalente.

Innanzitutto devono essere distinti i casi con disfunzione diastolica isolata da quelli nei quali questa si associ ad una disfunzione sistolica, come ad esempio la cardiomiopatia dilatativa, sia idiopatica che ad eziologia ischemica. In tale patologia, un miglioramento dei parametri di funzione diastolica è stato dimostrato per i principali farmaci impiegati nel trattamento dello scompenso cardiaco, quali i vasodilatatori, gli ACE-inibitori, la digitale ed altri farmaci inotropi, ed i betabloccanti. È ancora importante sottolineare come un impatto favorevole del trattamento sulla prognosi si correli, oltre che al miglioramento della frazione di eiezione, a parametri diastolici (riduzione della pressione

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.9.174 Tue, 17 Feb 2026, 13:20:54

di riempimento, regressione di "pattern restrittivo" ventricolare sinistro).

Il trattamento dello scompenso cardiaco da disfunzione diastolica isolata deve avere come principale obiettivo quello di controllare i sintomi mediante la riduzione della pressione di riempimento ventricolare elevata senza ridurre la portata cardiaca, rischio particolarmente frequente in questi pazienti caratterizzati da un margine terapeutico ristretto per una critica dipendenza dalla riserva di precarico. Secondo le linee guida sul trattamento dello scompenso cardiaco della Task Force American College of Cardiology/American Heart Association, i farmaci indicati nel trattamento dei casi sintomatici sono i diuretici ed i nitrati. "Potenzialmente utili", ma con efficacia non ancora sufficientemente provata, sono inoltre considerati i betabloccanti, i calcioantagonisti e gli ACE-inibitori. Infine, non sono indicati i vasodilatatori arteriolari ed i farmaci inotropi positivi.

È da ricordare ancora come il trattamento più efficace dello scompenso cardiaco da disfunzione diastolica sia quello orientato sulle sue cause e sui fattori potenzialmente aggravanti il quadro, quali ad esempio l'ischemia miocardica, la tachicardia, le aritmie e l'ipertensione arteriosa.

Infine, tenuto conto della relativa frequenza dello scompenso cardiaco da disfunzione diastolica e degli scarsi dati disponibili riguardo alla gestione terapeutica di tali pazienti, sono auspicabili nell'immediato futuro studi orientati specificamente su questo problema.

Parole chiave: Scompenso cardiaco; Disfunzione diastolica; Trattamento farmacologico.

Bibliografia

1. Lorell BH. Left ventricular diastolic pressure-volume relations: understanding and managing congestive heart failure. Heart Failure 1988; 4: 206-23.
2. Grossman W. Diastolic dysfunction in congestive heart failure. N Engl J Med 1991; 325: 1557-64.
3. Bonow RO, Udelson JE. Left ventricular diastolic dysfunction as a cause of congestive heart failure. Mechanisms and management. Ann Intern Med 1992; 117: 502-10.
4. Ruzumna P, Gheorghiade M, Bonow RO. Mechanisms and management of heart failure due to diastolic dysfunction. Curr Opin Cardiol 1996; 11: 269-75.
5. McDermott MM, Feinglass J, Sy J, Gheorghiade M. Hospitalized congestive heart failure patients with preserved versus abnormal left ventricular systolic function: clinical characteristics and drug therapy. Am J Med 1995; 99: 629-35.
6. Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, clinical features and prognosis of diastolic heart failure: an epidemiologic perspective. J Am Coll Cardiol 1995; 26: 1565-74.
7. Lenihan DJ, Gerson MC, Hoit BD, Walsh RA. Mechanisms, diagnosis, and treatment of diastolic heart failure. Am Heart J 1995; 130: 153-66.
8. Brutsaert DL, Sys SU, Gillebert TC. Diastolic failure: pathophysiology and therapeutic implications. J Am Coll Cardiol 1993; 22: 318-25.
9. Senni, M, Tribouilloy CM, Rodeheffer RJ, et al. Congestive heart failure in the community. A study of all incident cases in Olmsted county, Minnesota, in 1991. Circulation 1998; 98: 2282-9.
10. Tresch DD, McGough MF. Heart failure with normal systolic function: a common disorder in older people. J Am Geriatr Soc 1995; 43: 1035-42.
11. Packer M. Abnormalities of diastolic function as a potential cause of exercise intolerance in chronic heart failure. Circulation 1990; 81 (Suppl III): 78-86.
12. Grossman W. Diastolic dysfunction and congestive heart failure. Circulation 1990; 81 (Suppl III): 1-7.
13. Gwathmey JK, Copelas L, McKinnon R, et al. Abnormal intracellular calcium handling in myocardium from patients with end-stage heart failure. Circ Res 1987; 61: 70-6.
14. Limas CJ, Olivari MT, Goldenberg IF, Levine TB, Benditt DG, Simon A. Calcium uptake by sarcoplasmic reticulum in human dilated cardiomyopathy. Cardiovasc Res 1987; 21: 601-5.
15. Mercadier JJ, Lompré A-M, Duc P, et al. Altered sarcoplasmic reticulum Ca^{++}-ATPase gene expression in the human ventricle during end-stage heart failure. J Clin Invest 1990; 85: 305-9.
16. Feldman MD, Copelas L, Gwathmey JK, et al. Deficient production of cyclic AMP: pharmacologic evidence of an important cause of contractile dysfunction in patients with end-stage heart failure. Circulation 1987; 75: 331-9.
17. Bristow MR, Hershberger RE, Port JD, et al. Beta-adrenergic pathways in nonfailing and failing human ventricular myocardium. Circulation 1990; 82 (Suppl I): 12-25.
18. Gaasch WH, Levine HJ, Quinones MA, Alexander JK. Left ventricular compliance: mechanisms and clinical implications. Am J Cardiol 1976; 38: 645-53.
19. Schunkert H, Dzau VJ Tang SS, Hirsch AT, Apstein CS, Lorell BH. Increased rat cardiac angiotensin converting enzyme activity and mRNA expression in pressure overload left ventricular hypertrophy. Effects on coronary resistance, contractility, and relaxation. J Clin Invest 1990; 86: 1913-20.
20. Weber KT, Sun Y, Tyagi SC, Cleutjens JPM. Collagen network of the myocardium: function, structural remodeling and regulatory mechanisms. J Mol Cell Cardiol 1994; 26: 279-92.
21. Brilla CG, Reams GP, Maisch B, Weber KT. Renin-angiotensin system and myocardial fibrosis in hypertension: regulation of the myocardial collagen matrix. Eur Heart J 1993; 14 (Suppl J): 57-61.
22. Fullerton MJ, Funder JW. Aldosterone and cardiac fibrosis: in vitro studies. Cardiovasc Res 1994; 28: 1863-7.
23. Sun Y, Weber KT. Nonendothelial ACE and myocardial fibrosis in rats receiving angiotensin-II: inhibition by lisinopril. (abstr) Am J Hypertens 1993; 6: 12.
24. Yamori Y, Igawa T, Tagami M, et al. Humoral trophic influence on cardiovascular structural changes in hypertension. Hypertension 1984; 6 (Suppl III): 27-32.
25. Weinberg EO, Schoen FJ, George D, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition prolongs survival and modifies the transition to heart failure in rats with pressure overload hypertrophy due to ascending aortic stenosis. Circulation 1994; 90: 1410-22.
26. Friedrich SP, Lorell BH, Rousseau MF, et al. Intracardiac angiotensin-converting enzyme inhibition improves diastolic function in patients with left ventricular hypertrophy due to aortic stenosis. Circulation 1994; 90: 2761-71.
27. Offstad J, Tonnessen T, Kirkeboen KA, Ilebekk A, Downing SE. Modulation of systolic and diastolic function by endothelin-1: relation to coronary flow. Acta Physiol Scand 1995; 154: 103-11.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.9.174 Tue, 17 Feb 2026, 13:20:54

28. Shimoyama H, Sabbah HN, Borzak S, et al. Short-term hemodynamic effects of endothelin receptor blockade in dogs with chronic heart failure. Circulation 1996; 94: 779-84.
29. Asanoi H, Ishizaka S, Kameyama T, Ishise H, Sasayama S. Disparate inotropic and lusitropic responses to pimobendan in coscious dogs with tachycardia-induced heart failure. J Cardiovasc Pharmacol 1994; 23: 268-74.
30. Mulder P, Richard V, Compagnon P, et al. Increased survival after long-term treatment with mibefradil, a selective T-channel calcium antagonist, in heart failure. J Am Coll Cardiol 1997; 29: 416-21.
31. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force Report. Guidelines for the evaluation and management of heart failure. J Am Coll Cardiol 1995; 26: 1376-98.
32. Cohn JN. Drug therapy: the management of chronic heart failure. N Engl J Med 1996; 335: 490-8.
33. Gavazzi A, Barsotti A, Bianchi A, et al. Linee guida sullo scompenso cardiaco. In: ANMCO, SIC, eds. Linee guida cliniche. Padova, Roma: Piccin, CEPI, 1998: 169-247.
34. Gaasch WH. Diagnosis and treatment of heart failure based on left ventricular systolic or diastolic dysfunction. JAMA 1994; 271: 1276-80.
35. Nishimura RA, Tajik AJ. Evaluation of diastolic filling of left ventricle in health and disease: Doppler echocardiography is the clinician's Rosetta stone. J Am Coll Cardiol 1997; 30: 8-18.
36. Janicki JS. Influence of the pericardium and ventricular interdependence on left ventricular diastolic and systolic function in patients with heart failure. Circulation 1990; 81 (Suppl III): 15-20.
37. Watanabe J, Levine MJ, Bellotto F, Johnson RG, Grossman W. Effects of coronary venous pressure on left ventricular diastolic distensibility. Circ Res 1990; 67: 923-32.
38. Grossman W, McLaurin LP, Rolett EL. Alterations in left ventricular relaxation and diastolic compliance in congestive cardiomyopathy. Cardiovasc Res 1979; 13: 514-22.
39. Smith ER, Smiseth OA, Kingma I, Manyari D, Belenkie I, Tyberg JV. Mechanism of action of nitrates. Role of changes in venous capacitance and in the left ventricular diastolic pressure-volume relation. Am J Med 1984; 76 (Suppl): 14-21.
40. Masuyama T, St Goar FG, Alderman EL, Popp RL. Effects of nitroprusside on transmitral flow velocity patterns in extreme heart failure: a combined hemodynamic and Doppler echocardiographic study of varying loading conditions. J Am Coll Cardiol 1990; 16: 1175-85.
41. Carroll JD, Lang RM, Neumann AL, Borow KM, Rajfer SI. The differential effects of positive inotropic and vasodilator therapy on diastolic properties in patients with congestive cardiomyopathy. Circulation 1986; 74: 815-25.
42. Rousseau MF, Gurné O, van Eyll C, Benedict CR, Pouleur H. Effects of benazeprilat on left ventricular systolic and diastolic function and neurohumoral status in patients with ischemic heart disease. Circulation 1990; 81 (Suppl III): 123-9.
43. Giunta A, Maione S, Arnese MR, et al. Effects of intravenous digoxin on pulmonary venous and transmitral flows in patients with chronic heart failure of different degrees. Clin Cardiol 1995; 18: 27-33.
44. Machii T, Yokota M, Nagata, Ishihara H, Iwase M, Sobue T. Effect of dobutamine and OPC-18790 on diastolic chamber stiffness in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. J Cardiovasc Pharmacol 1997; 29: 265-72.
45. Eichhorn EJ, Bedotto JB, Malloy CR, et al. Effect of beta-adrenergic blockade on myocardial function and energetics in congestive heart failure. Improvement in hemodynamic, contractile, and diastolic performance with bucindolol. Circulation 1990; 82: 473-83.
46. Sethi KK, Nair M, Arora R, Khalilullah M. Oral metoprolol therapy in dilated cardiomyopathy: hemodynamic evidence for improved diastolic function accompanying amelioration of symptoms. Int J Cardiol 1990; 29: 317-22.
47. Andersson B, Caidahl K, di Lenarda A, et al. Changes in early and late diastolic filling patterns induced by long-term adrenergic beta-blockade in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. Circulation 1996; 94: 673-82.
48. Sato H, Hori M, Ozaki H, et al. Exercise-induced upward shift of diastolic left ventricular pressure-volume relation in patients with dilated cardiomyopathy. Effects of beta-adrenoceptor blockade. Circulation 1993; 88: 2215-23.
49. Cintron G, Johnson G, Francis G, Cobb F, Cohn JN, for the V-HeFT VA Cooperative Studies Group. Prognostic significance of serial changes in left ventricular ejection fraction in patients with congestive heart failure. Circulation 1993; 87 (Suppl VI): 17-23.
50. Stevenson LW, Tillisch JH, Hamilton M, et al. Importance of hemodynamic response to therapy in predicting survival with ejection fraction ≤ 20% secondary to ischemic or non-ischemic dilated cardiomyopathy. Am J Cardiol 1990; 66: 1348-54.
51. Appleton CP, Hatle LK, Popp RL. Relation to transmitral flow velocity patterns to left ventricular diastolic function: new insights from a combined hemodynamic and Doppler echocardiographic study. J Am Coll Cardiol 1988; 12: 426-40.
52. Little WC, Ohno M, Kitzman DW, Thomas JD, Cheng C-P. Determination of left ventricular chamber stiffness from the time for deceleration of early left ventricular filling. Circulation 1995; 92: 1933-9.
53. Pinamonti B, di Lenarda A, Sinagra G, Camerini F. Restrictive left ventricular filling pattern in dilated cardiomyopathy assessed by Doppler echocardiography: clinical, echocardiographic and hemodynamic correlations and prognostic implications. J Am Coll Cardiol 1993; 22: 808-15.
54. Giannuzzi P, Imparato A, Temporelli PL, et al. Doppler-derived mitral deceleration time of early filling as a strong predictor of pulmonary capillary wedge pressure in postinfarction patients with left ventricular systolic dysfunction. J Am Coll Cardiol 1994; 23: 1630-7.
55. Klein AL, Hatle LK, Taliercio CP, et al. Prognostic significance of Doppler measures of diastolic function in cardiac amyloidosis. Circulation 1991; 83: 808-16.
56. Nijland F, Kamp O, Karreman AJP, van Eenige MJ, Visser CA. Prognostic implications of restrictive left ventricular filling in acute myocardial infarction: a serial Doppler echocardiographic study. J Am Coll Cardiol 1997; 30: 1618-24.
57. Giannuzzi P, Temporelli PL, Bosimini E, et al. Independent and incremental prognostic value of Doppler-derived mitral deceleration time of early filling in both symptomatic and asymptomatic patients with left ventricular dysfunction. J Am Coll Cardiol 1996; 28: 383-90.
58. Appleton CP, Hatle LK. The natural history of left ventricular filling abnormalities: assessment by two-dimensional and Doppler echocardiography. Echocardiography 1992; 9: 437-57.
59. Traversi E, Pozzoli M, Cioffi G, et al. Mitral flow velocity changes after 6 months of optimized therapy provide important hemodynamic and prognostic information in patients with chronic heart failure. Am Heart J 1996; 132: 809-19.
60. Pinamonti B, Zecchin M, di Lenarda A, Gregori D, Sinagra G, Camerini F. Persistence of restrictive left ventricular filling pattern in dilated cardiomyopathy: an ominous prognostic sign. J Am Coll Cardiol 1997; 29: 604-12.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.9.174 Tue, 17 Feb 2026, 13:20:54

61. Temporelli PL, Corrà U, Imparato A, Bosimini E, Scapellato F, Giannuzzi P. Reversible restrictive left ventricular diastolic filling with optimized oral therapy predicts a more favorable prognosis in patients with chronic heart failure. J Am Coll Cardiol 1998; 31: 1591-7.
62. Pozzoli M, Traversi E, Cioffi G, Stenner R, Sanarico M, Tavazzi L. Loading manipulations improve the prognostic value of Doppler evaluation of mitral flow in patients with chronic heart failure. Circulation 1997; 95: 1222-30.
63. Capomolla S, Pozzoli M, Gola A, et al. Flusso venoso polmonare in pazienti con scompenso cardiaco cronico: fattibilità e valore incrementale rispetto al flusso transmitralico per la stima non invasiva della pressione capillare polmonare. G Ital Cardiol 1996; 26: 1123-37.
64. Symanski JD, Nishimura RA. The use of pacemakers in the treatment of cardiomyopathies. Curr Probl Cardiol 1996; 21: 385-44.
65. Hochleitner M, Hortnagl H, Ng C-K, Hortnagl H, Gschnitzer F, Zechmann W. Usefulness of physiologic dual-chamber pacing in drug-resistant idiopathic dilated cardiomyopathy. Am J Cardiol 1990; 66: 198-202.
66. Brecker SJD, Xiao HB, Sparrow J, Gibson DG. Effects of dual-chamber pacing with short atrioventricular delay in dilated cardiomyopathy. Lancet 1992; 340: 1308-12.
67. Nishimura RA, Hayes DL, Holmes DR Jr, Tajik AJ. Mechanism of hemodynamic improvement by dual-chamber pacing for severe left ventricular dysfunction: an acute Doppler and catheterization hemodynamic study. J Am Coll Cardiol 1995; 25: 281-8.
68. Ng KS, Gibson DG. Impairment of diastolic function by shortened filling period in severe left ventricular disease. Br Heart J 1989; 62: 246-52.
69. Xiao HB, Lee CH, Gibson DG. Effect of left bundle branch block on diastolic function in dilated cardiomyopathy. Br Heart J 1991; 66: 443-7.
70. Auricchio A, Stellbrink C, Block M, et al. Effect of pacing chamber and atrioventricular delay on acute systolic function of paced patients with congestive heart failure. Circulation 1999; 99: 2993-3001.
71. Carson P, Johnson G, Fletcher R, Cohn J. Mild systolic dysfunction in heart failure (left ventricular ejection fraction > 35%): baseline characteristics, prognosis and response to therapy in the Vasodilator in Heart Failure Trials (V-HeFT). J Am Coll Cardiol 1996; 27: 642-9.
72. Philbin EF, Rocco TA Jr. Use of angiotensin-converting enzyme inhibitors in heart failure with preserved left ventricular systolic function. Am Heart J 1997; 134: 188-95.
73. Wigle ED, Sasson Z, Henderson MA, et al. Hypertrophic cardiomyopathy. The importance of the site and the extent of hypertrophy. A review. Prog Cardiovasc Dis 1985; 28: 1-83.
74. Lorell BH, Paulus WJ, Grossmann W, Wynne J, Cohn PF. Modification of abnormal left ventricular diastolic properties by nifedipine in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Circulation 1982; 65: 499-507.
75. Bonow RO, Dilsizian V, Rosing DR, Maron BJ, Bacharach SL, Green MV. Verapamil-induced improvement in left ventricular diastolic filling and increased exercise tolerance in patients with hypertrophic cardiomyopathy: short- and long-term effects. Circulation 1985; 72: 853-64.
76. Maron BJ, Bonow RO, Cannon RO III, Leon MB, Epstein SE. Hypertrophic cardiomyopathy. Interrelation of clinical manifestations, pathophysiology and therapy (second of two parts). N Engl J Med 1987; 316: 844-52.
77. Brecker SJD, Gibson DG. Echocardiographic evaluation of ventricular diastolic function: implications for treatment. Heart 1996; 76: 386-7.
78. Marantz PR, Tobin JN, Derby CA, Cohen MV. Age-associated changes in diastolic filling: Doppler E/A ratio is not associated with congestive heart failure in the elderly. South Med J 1994; 87: 728-35.
79. Mantero A, Gentile F, Gualtierotti C, et al. Left ventricular diastolic parameters in 288 normal subjects from 20 to 80 years old. Eur Heart J 1995; 16: 94-105.
80. Nishimura RA, Schwartz RS, Holmes DR Jr, Tajik AJ. Failure of calcium channel blockers to improve ventricular relaxation in humans. J Am Coll Cardiol 1993; 21: 182-8.
81. Ishida Y, Meisners JS, Tsujioka K, et al. Left ventricular filling dynamics: influence of left ventricular relaxation and left atrial pressure. Circulation 1986; 74: 187-96.
82. Fananapazir L, Cannon RO III, Tripodi D, Panza JA. Impact of dual-chamber permanent pacing in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy with symptoms refractory to verapamil and β-adrenergic blocker therapy. Circulation 1992; 85: 2149-61.
83. Nishimura RA, Hayes DL, Ilstrup DM, Holmes DR Jr, Tajik AJ. Effect of dual-chamber pacing on systolic and diastolic function in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Acute Doppler echocardiographic and catheterization hemodynamic study. J Am Coll Cardiol 1996; 27: 421-30.
84. Cannon RO III, Tripodi D, Dilsizian V, Panza JA, Fananapazir L. Results of permanent dual-chamber pacing in symptomatic nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy. Am J Cardiol 1994; 73: 571-6.
85. Betocchi S, Losi MA, Piscione F, et al. Effects of dual-chamber pacing in hypertrophic cardiomyopathy on left ventricular outflow tract obstruction and on diastolic function. Am J Cardiol 1996; 77: 498-502.
86. Quaife RA, Gilbert EM, Christian PE, et al. Effects of carvedilol on systolic and diastolic left ventricular performance in idiopathic dilated cardiomyopathy or ischemic cardiomyopathy. Am J Cardiol 1996; 78: 779-84.
87. Fouad-Tarazi FM. Left ventricular diastolic dysfunction in hypertension. Curr Opin Cardiol 1994; 9: 551-60.
88. Sugiura T, Iwasaka T, Hasegawa T, Takahashi N, Matsutani M, Inada M. Effect of propranolol on diastolic time during exercise. J Cardiovasc Pharmacol 1990; 15: 371-6.
89. Trimarco B, De Luca N, Rosiello G, et al. Improvement of diastolic function after reversal of left ventricular hypertrophy induced by long-term antihypertensive treatment with tertatolol. Am J Cardiol 1989; 64: 745-51.
90. Bonow RO. Effects of calcium-channel blocking agents on left ventricular diastolic function in hypertrophic cardiomyopathy and in coronary artery disease. Am J Cardiol 1985; 55 (Suppl B): 172-8.
91. Walsh RA. The effects of calcium entry blockade on normal and ischemic ventricular diastolic function. Circulation 1989; 80 (Suppl IV): 52-8.
92. Elkayam U, Shotan A, Mehra A, Ostrzega E. Calcium channel blockers in heart failure. J Am Coll Cardiol 1993; 22 (Suppl A): 139-44.
93. Given BD, Lee TH, Stone PH, Dzau VJ. Nifedipine in severely hypertensive patients with congestive heart failure and preserved ventricular systolic function. Arch Intern Med 1985; 145: 281-5.
94. Setaro J, Zaret BL, Schulman DS, Soufer R. Usefulness of verapamil for congestive heart failure associated with abnormal left ventricular diastolic performance. Am J Cardiol 1990; 66: 981-6.
95. Arrighi JA, Dilsizian V, Perrone-Filardi P, Diodati JG, Bacharach SL, Bonow RO. Improvement of the age-related impairment in left ventricular diastolic filling with verapamil in the normal human heart. Circulation 1994; 90: 213-9.
96. Hess PM, Grimm J, Krayenbuehl HP. Diastolic function in

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.9.174 Tue, 17 Feb 2026, 13:20:54

hypertrophic cardiomyopathy: effects of propranolol and verapamil on diastolic stiffness. Eur Heart J 1983; 4 (Suppl F): 47-56.
97. ten Cate FJ, Serruys PW, Mey S, Roelandt J. Effects of short-term administration of verapamil on left ventricular relaxation and filling dynamics measured by a combined hemodynamic-ultrasonic technique in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Circulation 1983; 68: 1274-9.
98. Betocchi S, Cannon RO III, Watson RM, et al. Effects of sublingual nifedipine on hemodynamics and systolic and diastolic function in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Circulation 1985; 72: 1001-7.
99. Hess PM, Murakami T, Krayenbuehl HP. Does verapamil improve left ventricular relaxation in patients with myocardial hypertrophy? Circulation 1986; 74: 530-43.
100. Fifer MA, O'Gara PT, McGovern BA, Semigran MJ. Effects of disopyramide on left ventricular diastolic function in hypertrophic cardiomyopathy. Am J Cardiol 1994; 74: 405-8.
101. Pitt B. Blockade of the renin-angiotensin system: effect on mortality in patients with left ventricular systolic dysfunction. Cardiol Clin 1994; 12: 101-14.
102. Clarkson PB, Wheeldon NM, McLeod C, Tennent M, McDonald TM. Effects of angiotensin II and aldosterone on diastolic function in vivo in normal man. Clin Sci 1994; 87: 397-401.
103. Brilla CG, Janicki JS, Weber KT. Impaired diastolic function and coronary reserve in genetic hypertension: role of interstitial fibrosis and medial thickening of intramyocardial coronary arteries. Circ Res 1991; 69: 107-15.
104. Rosendorff C. The renin-angiotensin system and vascular hypertrophy. J Am Coll Cardiol 1996; 28: 803-12.
105. The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. N Engl J Med 1997; 336: 525-33.
106. Massie BM, Abdalla I. Heart failure in patients with preserved left ventricular systolic function: do digitalis glycosides have a role? Prog Cardiovasc Dis 1998; 40: 357-69.
107. Capasso JM, Puntillo E, Halpryn B, et al. Amelioration of the effects of hypertension and diabetes on myocardium by cardiac glycosides. Am J Physiol 1992; 262: 11734-42.
108. Gheorghiade M, Hall V, Lakier JB, Goldstein S. Comparative hemodynamic and neurohormonal effects of intravenous captopril and digoxin and their combinations in patients with severe heart failure. J Am Coll Cardiol 1989; 13: 134-42.
109. Krum H, Bigger JT Jr, Goldsmith RL, Packer M. Effect of long-term digoxin therapy on autonomic function in patients with chronic heart failure. J Am Coll Cardiol 1995; 25: 289-94.
110. Clarkson PBM, Wheeldon NM, McLeod C, McLennan McDonald T. Systolic and diastolic effects of beta-adrenergic stimulation in normal humans. Am J Cardiol 1995; 75: 206-9.
111. Cucchini F, Bolognesi R, Javernaro A, Zeppellini R, De Domenico R, Visioli O. Do inotropic drugs always induce a positive lusitropic effect? A comparison between k-strophantidin and dobutamine in patients with coronary artery disease. Eur Heart J 1994; 15: 1666-72.
112. Sütsch G, Kiowsi W, Yan X-W, et al. Short-term oral endothelin-receptor antagonist therapy in conventionally treated patients with symptomatic severe chronic heart failure. Circulation 1998; 98: 2262-8.
113. Wheeldon NM, Clarkson P, McDonald TM. Diastolic heart failure. Eur Heart J 1994; 15: 1689-97.