

Lo scompenso cardiaco a funzione sistolica conservata.

Possibilità di un intervento terapeutico con i farmaci betabloccanti

Pompilio Faggiano, Cesare Rusconi

Unità Operativa di Cardiologia, Ospedale S. Orsola-Fatebenefratelli, Brescia

Key words:

Beta-blockers;
Heart failure;
Medical therapy;
Preserved systolic
function.

It is increasingly recognized that the syndrome of congestive heart failure may occur in the absence of any abnormality of left ventricular systolic function. In this situation, the clinical picture of heart failure, particularly the presence of symptoms and/or signs of pulmonary congestion, is usually considered a consequence of an abnormal diastolic function of the left ventricle (diastolic heart failure). However, in the individual patient, several other potential causes should be taken into account before attributing to an isolated diastolic dysfunction of the left ventricle the pathogenetic role of clinical presentation. In fact, due to the current lack of validated criteria for diagnosis of diastolic heart failure, it still represents an exclusion diagnosis in the clinical setting.

Prevalence of heart failure with preserved left ventricular systolic function is widely variable among the different studies, from 13% to over 70%, with most reports showing a prevalence of 30-40%. These differences depend on several factors, such as the criteria used for diagnosis of heart failure, as well as those used for recognizing a normal systolic function or the clinical setting considered (for example hospital versus community). According to an analysis of the studies published, heart failure with preserved left ventricular systolic function seems to be more common in the female sex and in elderly patients, and it is associated with hypertension and electrocardiographic or echocardiographic evidence of left ventricular hypertrophy. Atrial fibrillation, either paroxysmal or chronic, is common and may represent a precipitating factor of clinical deterioration.

According to most studies, patients with preserved left ventricular systolic function show, compared to patients with reduced left ventricular systolic function, a better prognosis, as indicated by a lower mortality and hospital readmission rates. Regarding the therapy of these patients, it is known that there are virtually no well-controlled studies of the effect of pharmacological treatment on outcome. Accordingly, the therapeutic approach of heart failure with preserved systolic function is currently based on a careful pathophysiological interpretation of clinical picture in the individual patient.

(Ital Heart J Suppl 2000; 1 (8): 1019-1026)

Ricevuto il 25 maggio 2000; accettato il 20 giugno 2000.

Per la corrispondenza:

Dr. Pompilio Faggiano

Via S. Antonio, 6
25133 Brescia

La presenza di una riduzione della funzione sistolica del ventricolo sinistro è stata considerata per lungo tempo un requisito per porre diagnosi di scompenso cardiaco. Nel corso degli ultimi anni, tuttavia, è divenuto sempre più evidente che una quota non trascurabile di pazienti affetti da scompenso cardiaco presenta una funzione sistolica ventricolare sinistra normale (o addirittura aumentata). Il meccanismo fisiopatologico che sembra essere più frequentemente alla base del quadro clinico dello scompenso a funzione sistolica conservata, cioè un'alterazione isolata o prevalente della funzione diastolica del ventricolo sinistro, potrebbe comportare un approccio terapeutico peculiare e per alcuni aspetti differente da quello generalmente adottato nei pazienti con funzione sistolica ventricolare depressa (sebbene manchi al momento attuale una chiara evidenza al riguardo); inoltre, anche

la prognosi sembra essere differente nei due gruppi di pazienti, cioè migliore in quelli a funzione sistolica conservata. Ne deriva pertanto che l'accurata valutazione quantitativa della funzione sistolica ventricolare sinistra ed il corretto riconoscimento di un'alterata funzione diastolica assumono nella valutazione del paziente scompensato una notevole rilevanza pratica^{1,2}.

Dimensioni del problema

Negli ultimi 20 anni sono stati pubblicati numerosi studi che avevano l'intento di definire la rilevanza quantitativa dello scompenso cardiaco a funzione sistolica conservata, ossia la sua prevalenza in clinica. Da una recente revisione della letteratura³ relativa a 31 studi pubblicati su questo argomento negli anni 1970-1995 e quasi tutti effet-

tuati su pazienti ricoverati in ospedale per scompenso cardiaco è emersa una prevalenza variabile tra il 13 ed il 74% (con la maggior parte dei lavori che mostrava un valore intorno al 40%). Due recenti studi effettuati invece su popolazioni non selezionate, nella contea di Olmsted e nella cittadina di Framingham, entrambe negli Stati Uniti, hanno documentato una prevalenza di scompenso cardiaco a funzione sistolica conservata del 43% e del 51%, rispettivamente^{4,5}.

Vari fattori, sia di tipo metodologico che clinico, possono aver contribuito alle ampie discrepanze osservate tra i vari studi nella prevalenza di una funzione sistolica conservata o ridotta come meccanismo responsabile dello scompenso. In particolare, l'eterogeneità dei criteri clinici utilizzati per la diagnosi di scompenso può aver influito sulla tipologia dei pazienti valutati dai vari autori: in alcuni studi sono stati adottati i criteri di Framingham, in altri i criteri di Boston, in altri ancora sono stati inclusi solo pazienti con quadro clinico di edema polmonare acuto e/o con scompenso cardiaco avanzato mentre in uno studio l'unico criterio di inclusione era che i pazienti fossero in trattamento con diuretici³. Inoltre, le metodiche diagnostiche utilizzate per valutare la funzione sistolica ventricolare sinistra (radioisotopi, angiografia o ecocardiografia), il timing dell'esame rispetto alla presentazione clinica e soprattutto i differenti valori di cut-off adottati nei vari studi per definire una normale funzione sistolica ventricolare sinistra (frazione di eiezione > 40-50%, frazione di accorciamento del ventricolo sinistro > 25-30%, fino alla semplice valutazione qualitativa della funzione sistolica o della cinetica regionale del ventricolo sinistro) possono aver contribuito in misura anche notevole alle differenti prevalenze osservate. A ciò si aggiunge che solo una minoranza degli studi effettuati finora ha incluso anche una valutazione della funzione diastolica ventricolare sinistra, per cui la diagnosi di scompenso cardiaco da disfunzione diastolica prevalente o isolata è stata generalmente presuntiva e di esclusione, dopo aver preso in considerazione altri possibili meccanismi. Ne consegue quindi che anche il maggiore o minore rigore utilizzato nell'identificare altre patologie potenzialmente responsabili di un quadro clinico conclamato di scompenso, o anche solo di sintomi suggestivi, possa aver condizionato i diversi valori di prevalenza osservati. Questo è il caso, per esempio, di broncopneumopatie croniche misconosciute, ma determinanti la comparsa di dispnea da sforzo, oppure di una sindrome coronarica acuta o di una crisi ipertensiva responsabili di una disfunzione sistolica del ventricolo sinistro, sintomatica per scompenso ma transitoria, e pertanto non più presente ad una valutazione strumentale eseguita a distanza variabile (anche breve) dall'evento acuto. Infine, ultimo fattore, e strettamente correlato a quelli discussi in precedenza, il *setting* clinico in cui il fenomeno viene valutato condiziona pesantemente la prevalenza dello scompenso cardiaco a funzione sistolica conservata: infatti, esso risulta virtualmente assente nei centri dedica-

ti al programma di trapianto cardiaco, dal momento che una severa disfunzione sistolica ventricolare rappresenta generalmente un requisito per i potenziali candidati ad essere inseriti in lista di attesa. Una prevalenza di circa il 25% è stata invece osservata tra i pazienti ricoverati in Unità di Terapia Intensiva Cardiologica con scompenso cardiaco grave, anche escludendo quelli con insufficienza coronarica acuta⁶. La prevalenza di una funzione sistolica conservata aumenta progressivamente (\cong 35-40%) nei reparti medici e geriatrici degli ospedali o nelle case di riposo per anziani⁷⁻⁹, date le caratteristiche cliniche dei pazienti più spesso affetti da questa sindrome, raggiungendo poi i livelli maggiori (\cong 45-50%), come abbiamo visto, tra i nuovi casi di scompenso cardiaco registrati in studi di comunità^{4,5}.

Sono stati recentemente presentati¹⁰ i dati di prevalenza di scompenso cardiaco a funzione sistolica normale (o solo lievemente ridotta) tra i pazienti arruolati e seguiti in follow-up nel database della Rete Scompenso dell'ANMCO (IN-CHF). Previa esclusione dei pazienti affetti da patologia valvolare primaria o da cardiomiopatia ipertrofica, su un totale di 1947 soggetti in cui era disponibile una misura quantitativa della funzione sistolica ventricolare sinistra 390 pazienti, pari al 20%, presentavano una frazione di eiezione > 40%. Questo dato di prevalenza, minore rispetto a quello riscontrato in altri studi, dipende principalmente dalle caratteristiche dei Centri che utilizzano il software della Rete Scompenso, e quindi dei pazienti arruolati: si tratta infatti generalmente di ambulatori dedicati alla valutazione ed al trattamento dei pazienti con scompenso cardiaco, situati all'interno di Reparti di Cardiologia, dove, come è noto, vengono più spesso ricoverati pazienti con scompenso cardiaco di maggiore gravità e/o con disfunzione sistolica avanzata. Ciò sottolinea ancora una volta l'importanza del *setting* clinico in cui gli studi di prevalenza vengono condotti.

Caratteristiche cliniche del paziente con scompenso cardiaco a funzione sistolica conservata

La maggior parte degli studi finora effettuati ha evidenziato che i pazienti affetti da scompenso cardiaco con funzione sistolica ventricolare sinistra conservata sono più frequentemente di sesso femminile e di età avanzata (\geq 75 anni), in sovrappeso o francamente obesi, con una lunga storia di ipertensione arteriosa ed evidenza elettrocardiografica e/o ecocardiografica di ipertrofia del ventricolo sinistro di tipo concentrico (caratterizzata cioè da aumento degli spessori parietali, senza dilatazione della cavità). Rispetto ai pazienti con ridotta funzione sistolica ventricolare, una storia precedente di infarto miocardico o di angina è relativamente meno frequente (ma non assente) in questi pazienti, mentre in anamnesi figurano con maggiore frequenza uno o più episodi di fibrillazione atriale parossistica (che possono rappresentare il fattore precipitante il quadro clinico dello scompenso); pe-

raltro anche la fibrillazione atriale cronica è più frequente. In particolare, nel già citato studio effettuato nella contea di Olmsted in Minnesota⁴, tra i pazienti con scompenso cardiaco e frazione di eiezione normale (cioè $\geq 50\%$) il 69% era di sesso femminile, l'età media era di 77.8 ± 11.6 anni e il 49% aveva 80 anni o più; inoltre il 29% presentava fibrillazione atriale ed il 17% segni di ipertrofia ventricolare sinistra sull'elettrocardiogramma. L'analisi multivariata ha mostrato che il sesso femminile e l'età ≥ 90 anni sono fattori predittivi indipendenti di una conservata funzione sistolica ventricolare, mentre sia l'evidenza elettrocardiografica di infarto miocardico che quella di blocco completo di branca sinistra sono fattori predittivi indipendenti di una ridotta funzione sistolica ventricolare⁴. Questi dati sono stati, in tutto o in gran parte, confermati da altri autori sia in popolazioni non selezionate⁵, analoghe a quella di Olmsted, sia in studi condotti su gruppi di pazienti con caratteristiche peculiari, ad esempio ospedalizzati con quadro clinico di edema polmonare acuto¹¹, oppure seguiti in ambulatori dedicati allo scompenso cardiaco congestizio, quale è il caso

appunto dei pazienti arruolati nella Rete Scompenso dell'ANMCO¹⁰, le cui principali caratteristiche cliniche sono riportate nella tabella I. La conoscenza, grazie soprattutto ai recenti studi epidemiologici di comunità, delle caratteristiche di più frequente riscontro nei pazienti scompensati con funzione sistolica preservata può da un lato chiarire, almeno in parte, il meccanismo fisiopatologico alla base del quadro clinico (come nel caso della disfunzione diastolica isolata del ventricolo sinistro), e dall'altro portare un contributo, almeno in termini di probabilità, al problema diagnostico, spesso non agevole.

Diagnosi

Numerosi studi hanno dimostrato che la distinzione tra scompenso cardiaco a funzione sistolica ridotta e quello a funzione sistolica conservata non può essere fatta in modo accurato al letto del malato, cioè solo sulla base della valutazione dei dati anamnestici, dei sintomi e dei reperti obiettivi (Fig. 1)¹². Infatti, sebbene al-

Tabella I. Caratteristiche dei pazienti suddivisi in base alla funzione sistolica ventricolare sinistra (dati IN-CHF ANMCO).

	Totale (n=1947)	FEVS $\leq 40\%$ (n=1557) (80%)	FEVS $> 40\%$ (n=390) (20%)	p <
Età (anni)	62 \pm 12	61 \pm 12	65 \pm 13	0.001
Sesso femminile	421 (21.6%)	299 (19.2%)	122 (31.3%)	0.001
Classe NYHA III-IV	626 (32.1%)	531 (34.1%)	95 (24.4%)	0.001
Terzo tono	577 (29.6%)	511 (32.8%)	66 (16.9%)	0.001
Fibrillazione atriale	336 (17.8%)	249 (16.5%)	87 (22.5%)	0.006
Insufficienza mitralica (moderata-severa)	162 (14.6%)	153 (17.3%)	9 (4.0%)	0.001
Pressione arteriosa sistolica > 130 mmHg	682 (35%)	485 (31.2%)	197 (50.5%)	0.001
End point a 1 anno				
Mortalità	304 (15.6%)	268 (17.2%)	36 (9.2%)	0.001
Riammissioni ospedaliere	507 (26%)	435 (27.9%)	72 (18.5%)	0.001

FEVS = frazione di eiezione ventricolare sinistra.

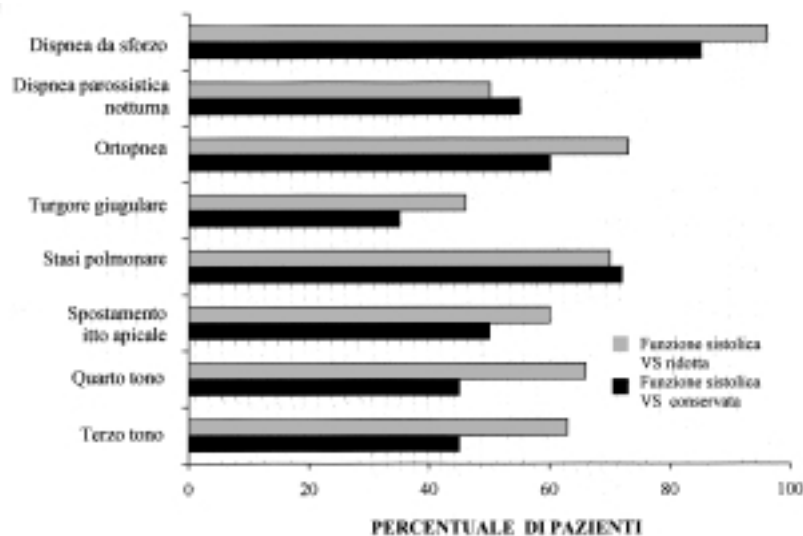


Figura 1. Sono indicate le percentuali di presentazione di vari sintomi e segni obiettivi sia in pazienti con scompenso cardiaco a funzione sistolica ventricolare sinistra (VS) ridotta che in pazienti con scompenso cardiaco a funzione sistolica VS conservata. Non vi è differenza significativa tra i due gruppi di pazienti. Da Echeverria et al.¹², modificata.

cuni rilievi siano più frequenti in un tipo piuttosto che nell'altro, come ad esempio la presenza di coronaropatia e di terzo tono nei pazienti a funzione sistolica ridotta e la presenza di ipertensione e di quarto tono in quelli a funzione sistolica normale, tuttavia essi non possono essere utilizzati come criteri diagnostici nel singolo paziente¹²⁻¹⁴. Ciò vale anche per l'elettrocardiogramma e per la radiografia del torace: ad esempio, il riscontro radiologico di un'ombra cardiaca di dimensioni normali generalmente indica, in presenza di scompenso cardiaco, una normale funzione sistolica ventricolare sinistra, mentre la presenza di cardiomegalia non è patognomonica di ridotta funzione sistolica, perché può semplicemente riflettere un'ipertrofia delle pareti senza dilatazione e disfunzione ventricolare¹⁵. A conferma di ciò è il riscontro, in ampie casistiche di pazienti con scompenso cardiaco, di correlazioni inverse di basso grado (valore di r tra -0.17 e -0.28), anche se statisticamente significative, tra rapporto cardiotoracico e frazione di eiezione ventricolare sinistra^{16,17}. Sulla base di questi dati è evidente che la radiografia del torace non rappresenta (contrariamente a quello che si riteneva in passato) un metodo affidabile per la stima della frazione di eiezione, per cui viene generalmente raccomandato l'impiego, nei pazienti con scompenso cardiaco presunto, di altre metodiche diagnostiche in grado di fornire una valutazione quantitativa diretta, affidabile e se possibile facilmente ripetibile (e quindi non invasiva) della funzione ventricolare sinistra^{17,18}. Il riconoscimento, in un paziente con scompenso cardiaco, di una funzione sistolica conservata non è di per sé indicativo di una alterata funzione diastolica ventricolare come causa dei sintomi (anche se rappresenta probabilmente il meccanismo patogenetico più frequente), ma apre il campo ad un articolato processo di diagnostica differenziale con una lunga serie di altre potenziali cause, di cui le principali sono elencate nella tabella II. Sebbene l'analisi dettagliata delle cause e dei meccani-

smi dello scompenso cardiaco a funzione sistolica normale esuli dagli obiettivi di questo testo, è interessante notare che nella tabella suddetta la disfunzione diastolica isolata o prevalente figura in fondo alla lista, dal momento che, date le difficoltà di una valutazione quantitativa delle proprietà diastoliche, lo scompenso cardiaco da disfunzione diastolica in genere rappresenta una diagnosi di esclusione, o almeno lo è stato finora. Del tutto recentemente, infatti, sono stati pubblicati i criteri proposti dal Working Group on Myocardial Function della Società Europea di Cardiologia per la diagnosi dello scompenso cardiaco diastolico¹⁹. Questi criteri prevedono, oltre alla presenza di sintomi e reperti obiettivi di scompenso e di una funzione sistolica ventricolare normale (o solo lievemente ridotta), anche la presenza di una o più specifiche anomalie delle proprietà diastoliche del ventricolo sinistro, identificabili sia con metodica invasiva che non invasiva (radioisotopi o ecocardiografia Doppler). Sebbene siano basati su un'ampia e solida evidenza della letteratura recente, i criteri proposti per la diagnosi dello scompenso cardiaco diastolico dovranno essere validati negli anni futuri in studi prospettici, come suggerito dagli stessi autori¹⁹.

Meccanismi fisiopatologici dello scompenso cardiaco diastolico e basi razionali per il trattamento

Lo scompenso cardiaco da disfunzione diastolica ventricolare sinistra, isolata o prevalente, è sostanzialmente caratterizzato da manifestazioni cliniche tipiche per scompenso in presenza di un'alterazione del riempimento, nel senso di un'incapacità del ventricolo sinistro a riempirsi in misura adeguata, o comunque a fare ciò senza un concomitante aumento delle pressioni di riempimento, nonostante la funzione sistolica del ventricolo stesso sia normale²⁰⁻²². L'aumento delle pressioni di riempimento, talvolta di grado anche rilevante, può determinare la comparsa dei classici sintomi e segni obiettivi (e radiografici) di congestione polmonare, mentre la riduzione del volume di riempimento del ventricolo sinistro è responsabile di una riduzione della gettata sistolica, e quindi della portata cardiaca, già in condizioni di riposo, ma soprattutto durante esercizio, con un'inevitabile riduzione della tolleranza allo sforzo²³. Per un'analisi approfondita della fisiopatologia dello scompenso cardiaco da disfunzione diastolica si rinvia a pubblicazioni recenti sull'argomento^{20-22,24,25}. In questa sede si vuole sottolineare come la compromissione del riempimento sia secondaria essenzialmente alla comparsa di alterazioni sia del rilasciamento (che è rallentato e prolungato) che delle proprietà diastoliche del ventricolo sinistro, nel senso di un aumento della *stiffness* miocardica e di camera^{24,25}. Numerosi fattori, isolatamente o più spesso in combinazione, contribuiscono, agendo in misura variabile su una o più delle fasi in cui è classicamente divisa la diastole, a determinare queste alterazioni del rilasciamento

Tabella II. Cause di scompenso cardiaco a funzione sistolica ventricolare sinistra conservata.

Diagnosi non corretta di scompenso cardiaco
Misurazione non adeguata della frazione di eiezione del ventricolo sinistro
Disfunzione sistolica ventricolare sinistra episodica o reversibile
Ipertensione
Ischemia
Tachicardia
Tossicità da alcool
Sovrastima della frazione di eiezione del ventricolo sinistro (per esempio, sovraccarico di volume da insufficienza mitralica)
Scompenso cardiaco ad alta portata
Anemia
Tireotossicosi
Morbo di Paget
Valvulopatie
Disfunzione del ventricolo destro
Malattie del pericardio
Disfunzione diastolica del ventricolo sinistro

to e/o della *stiffness* ventricolare, responsabili, in ultima analisi, della riduzione del volume e/o dell'aumento delle pressioni di riempimento e quindi delle manifestazioni cliniche. Tra questi fattori meritano di essere ricordati in particolare l'ischemia miocardica acuta e cronica, l'aumento del postcarico ventricolare sinistro sia acuto (ad esempio in corso di crisi ipertensiva) che cronico (come nell'ipertensione arteriosa o nella stenosi valvolare aortica), la fibrosi miocardica e l'ipertrofia ventricolare sinistra, le alterazioni strutturali e funzionali del pericardio e del ventricolo destro²⁴. Inoltre il fisiologico processo dell'invecchiamento è caratterizzato dalla comparsa di alterazioni morfo-funzionali del cuore e dei vasi (alterazioni delle caratteristiche diastoliche del miocardio, rigidità vasale) simili a quelle che si determinano come conseguenza di uno stato ipertensivo di lunga durata^{21,26}; esse favoriscono quindi la comparsa di disfunzione diastolica o scompenso cardiaco diastolico nei pazienti in età avanzata, come gli studi epidemiologici citati in precedenza hanno dimostrato. Infine, è da sottolineare il ruolo negativo espletato sia dalla tachicardia, in particolare attraverso una riduzione della durata del tempo totale disponibile per il riempimento ventricolare, sia dalla comparsa di aritmie sopraventricolari, quali la fibrillazione atriale, soprattutto se un'elevata frequenza cardiaca si associa alla perdita del contributo della sistole atriale; una contrazione atriale efficace rappresenta, infatti, in questi pazienti un importante meccanismo compensatorio in grado di mantenere un volume di riempimento (e quindi una gettata sistolica) ancora nella norma o solo lievemente ridotto, senza un aumento eccessivo delle pressioni di riempimento.

La conoscenza dei fattori menzionati nel precedente paragrafo ha una notevole rilevanza pratica, perché da un lato rende ragione delle caratteristiche cliniche più frequentemente riscontrate nei pazienti con scompenso cardiaco a funzione sistolica conservata e dall'altro rappresenta la base per un approccio razionale al trattamento di questi pazienti, in assenza di evidenza scientifica dell'efficacia di specifiche terapie. Infatti, mentre per il trattamento dello scompenso cardiaco da disfunzione sistolica sono disponibili numerose linee guida nazionali ed internazionali stabilite sulla base dei dati ottenuti in numerosi studi clinici controllati, per lo scompenso cardiaco a funzione sistolica conservata non esiste ancora una chiara evidenza dell'efficacia della terapia sulla prognosi^{27,28}. Pertanto, la terapia dello scompenso a funzione sistolica normale si fonda essenzialmente sull'attenta interpretazione fisiopatologica del quadro clinico del singolo paziente^{1,2,24}. Gli obiettivi di questa impostazione terapeutica possono essere sintetizzati in: a) riduzione delle pressioni di riempimento; b) ripristino e mantenimento della sistole atriale; c) riduzione della frequenza cardiaca; d) prevenzione e/o trattamento dell'ischemia miocardica; e) miglioramento del rilasciamento ventricolare; f) regressione dell'ipertrofia e della fibrosi ventricolare sinistra.

Farmaci utilizzati ed utilizzabili nel trattamento dello scompenso cardiaco a funzione sistolica conservata

Dall'analisi dei dati riportati in vari studi e da una recente indagine effettuata tra i medici statunitensi sull'atteggiamento terapeutico adottato nei confronti dei pazienti con scompenso cardiaco sembra emergere che nei pazienti con funzione sistolica ridotta vengano usati in misura maggiore i diuretici, la digitale, gli ACE-inibitori ed i vasodilatatori in genere, rispetto ai pazienti con funzione sistolica conservata, in cui vengono invece utilizzati con maggiore frequenza i calcioantagonisti tipo verapamil ed i betabloccanti^{4,10,29-31}. È opportuno tuttavia sottolineare che queste differenze nell'uso dei vari farmaci, sebbene statisticamente significative, si discostano generalmente solo di pochi punti percentuali tra i due gruppi di pazienti, non indicando quindi delle sostanziali diversità nell'approccio terapeutico, almeno al momento attuale.

Per quanto riguarda l'uso della digitale nello scompenso cardiaco a funzione sistolica conservata, sebbene l'assenza di disfunzione sistolica rappresenti il presupposto razionale per escluderla dall'armamentario terapeutico di questi pazienti, è interessante notare che lo studio DIG (che rappresenta probabilmente l'unico studio controllato su un'ampia casistica in cui siano stati valutati gli effetti di una terapia farmacologica anche in pazienti con normale funzione sistolica ventricolare sinistra) ha dimostrato nei pazienti con frazione di eiezione > 45% un'inaspettata riduzione dell'end point combinato mortalità e ospedalizzazioni per scompenso, simile a quella osservata nei pazienti con frazione di eiezione ridotta, tra 25 e 45%³². Sono anche stati ipotizzati alcuni possibili meccanismi, ovviamente indipendenti dall'azione inotropica, attraverso cui la digitale eserciterebbe un effetto positivo in questi pazienti, quali una riduzione della *stiffness* miocardica ed una riduzione dell'attivazione neuroormonale³³. Sulla base di questi dati sono necessari ulteriori studi prima di definire il ruolo della digitale nel trattamento dei pazienti con scompenso cardiaco a funzione sistolica conservata.

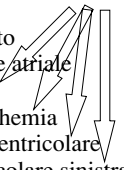
I diuretici sono indispensabili, anche nei pazienti scompensati con normale frazione di eiezione, per eliminare o ridurre i segni di congestione polmonare e sistemica e per ridurre le pressioni di riempimento. È stato tuttavia ampiamente sottolineato che in un ventricolo sinistro che opera lungo una relazione volume-pressione diastolica molto ripida (per l'aumentata *stiffness* miocardica), quale è generalmente quello di questi pazienti, una riduzione del volume intravascolare può ridurre marcatamente le pressioni di riempimento ma anche contribuire ad una drastica riduzione del volume telediastolico ventricolare e quindi della gettata sistolica^{1,2}. Ciò può essere responsabile, almeno in parte, dell'ipotensione sintomatica talora osservata sia nel corso del trattamento con diuretici di un quadro

acuto di scompenso, in particolare in concomitanza con farmaci quali morfina e venodilatatori, che facilitano il *pooling* venoso, sia durante uso continuativo e prolungato di diuretici soprattutto nel paziente anziano, nel quale altri meccanismi possono contribuire ad una relativa deplezione del volume intravascolare. È stato infatti recentemente riportato che la furosemide contribuisce all'ipotensione spesso osservata nell'immediato periodo postprandiale nei pazienti anziani con scompenso cardiaco a funzione sistolica conservata, e che la sua sospensione riduce drasticamente l'incidenza del fenomeno³⁴. Rimane ovviamente da chiarire in quanti e quali pazienti sia possibile sospendere il trattamento con diuretici senza che si verifichi un peggioramento del quadro di scompenso cardiaco³⁵.

A nostra conoscenza non vi è ancora chiara evidenza in letteratura (in particolare non sono noti dati ottenuti in trial clinici randomizzati) che gli ACE-inibitori abbiano un effetto favorevole in termini di riduzione di mortalità e morbilità sui pazienti con scompenso cardiaco a funzione sistolica conservata, come è stato invece ampiamente dimostrato con questa classe di farmaci per i pazienti con scompenso cardiaco da disfunzione sistolica. Sono stati recentemente pubblicati i dati relativi ad uno studio di tipo osservazionale condotto in alcuni ospedali del Nord-America, in base ai quali l'uso degli ACE-inibitori tra i pazienti con scompenso cardiaco e frazione di eiezione $\geq 40\%$ è risultato associato ad un rischio di morte più basso e ad un maggior intervallo di tempo libero da riospedalizzazioni³⁰. Inoltre, è stato riportato che l'uso di enalapril in un gruppo di pazienti anziani con scompenso cardiaco da infarto miocardico pregresso e frazione di eiezione $> 50\%$, già in terapia con diuretici, abbia determinato a distanza di 3 mesi sia un significativo miglioramento clinico che un incremento della tolleranza allo sforzo, non osservati nei pazienti in cui l'ACE-inibitore non veniva somministrato³⁶. Un incremento della tolleranza allo sforzo è stato recentemente osservato in pazienti ipertesi con disfunzione diastolica anche dopo 2 settimane di terapia con un antagonista recettoriale dell'angiotensina II, il losartan³⁷. Nonostante vi siano i presupposti fisiopatologici in base ai quali ipotizzare che questi farmaci possano essere efficaci nello scompenso cardiaco a funzione sistolica conservata³⁰, solo i risultati di alcuni trial attualmente in corso potranno definire con precisione il loro ruolo nel trattamento di questi pazienti.

Infine, anche per farmaci come il verapamil ed i betabloccanti esiste solo una limitata evidenza di una loro utilità nella terapia dei pazienti con scompenso e normale frazione di eiezione del ventricolo sinistro³⁸. Per le loro caratteristiche farmacologiche i farmaci ad azione betabloccante possono intervenire efficacemente su numerosi punti, schematicamente sintetizzati nella tabella III, della cascata fisiopatologica dello scompenso cardiaco a funzione sistolica conservata e della disfunzione diastolica in particolare. Pertanto

Tabella III. Approccio fisiopatologico al trattamento del paziente con scompenso cardiaco a funzione sistolica conservata: possibili punti di intervento del betabloccante.

Riduzione delle pressioni di riempimento	
Ripristino e mantenimento della sistole atriale	
Riduzione della frequenza cardiaca	
Prevenzione e/o trattamento dell'ischemia	
Miglioramento del rilasciamento ventricolare	
Regression dell'ipertrofia ventricolare sinistra	

uno studio clinico controllato che valuti l'efficacia dei betabloccanti in questi pazienti sarebbe, allo stato attuale delle conoscenze, di grande utilità e rilevanza clinica.

Riassunto

È ormai ampiamente noto che il quadro clinico dello scompenso cardiaco può manifestarsi nonostante la funzione sistolica globale del ventricolo sinistro sia nell'ambito della norma; in queste circostanze i sintomi ed i reperti obiettivi di scompenso cardiaco (tra cui generalmente prevalgono quelli secondari all'aumento delle pressioni di riempimento, quali la congestione polmonare) sono generalmente attribuiti (anche se altri meccanismi possono intervenire) ad un'anormalità della funzione diastolica del ventricolo sinistro (scompenso diastolico). Dal momento che la presenza di una funzione sistolica ventricolare sinistra ridotta o conservata sembra condizionare in misura rilevante non solo la prognosi ma probabilmente anche le scelte terapeutiche, assume particolare importanza il riconoscimento nel singolo paziente del meccanismo fisiopatologico responsabile del quadro clinico. Negli ultimi anni, infatti, numerosi studi clinici hanno tentato di precisare la prevalenza dello scompenso cardiaco a funzione sistolica conservata nella popolazione generale e di delineare eventuali aspetti peculiari in termini di presentazione clinica e di storia naturale rispetto allo scompenso da disfunzione sistolica. Nei vari studi la prevalenza varia ampiamente, dal 13 al 74%; ciò riflette alcune limitazioni intrinseche agli studi stessi, quali le popolazioni di volta in volta esaminate, i criteri adottati per la diagnosi di scompenso cardiaco, le metodiche utilizzate per valutare la funzione ventricolare sinistra e gli indici ed i valori usati per definire la presenza di disfunzione sistolica, il rigore metodologico adottato per escludere altre cause, cardiache o extracardiache, potenzialmente responsabili del quadro clinico, ecc.

Da vari studi è emersa inoltre in modo abbastanza uniforme l'impossibilità di distinguere nel singolo paziente lo scompenso diastolico da quello sistolico basandosi esclusivamente su criteri clinico-strumentali convenzionali (anamnesi, esame obiettivo, elettrocardiogramma, radiografia del torace). La diagnosi differenziale non può pertanto prescindere da una valutazione

ne quantitativa della funzione sistolica, associata, come recenti linee guida internazionali hanno sottolineato, al riconoscimento di un'alterazione della funzione diastolica del ventricolo sinistro.

Sulla base degli studi epidemiologici più rigorosi, il paziente con scompenso a funzione sistolica conservata è, rispetto a quello con scompenso a funzione sistolica ridotta, più frequentemente di sesso femminile, anziano, in sovrappeso, con una lunga storia di ipertensione arteriosa e una documentazione di ipertrofia concentrica del ventricolo sinistro; presenta con minore frequenza una coronaropatia associata, mentre è più spesso in fibrillazione atriale (parossistica o cronica). Questo paziente, rispetto all'altro, fa un uso minore di digitale, di nitrati e forse anche di ACE-inibitori, mentre assume più frequentemente calcioantagonisti e betabloccanti. Infine, generalmente non necessita di frequenti ricoveri in ospedale e forse vive un po' più a lungo.

Parole chiave: Betabloccanti; Scompenso cardiaco; Terapia medica; Funzione sistolica conservata.

Bibliografia

- Gaasch WH. Diagnosis and treatment of heart failure based on left ventricular systolic or diastolic dysfunction. *JAMA* 1994; 271: 1276-80.
- Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D. Congestive heart failure with normal left ventricular systolic function. Clinical approaches to the diagnosis and treatment of diastolic heart failure. *Arch Intern Med* 1996; 156: 146-57.
- 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.
- Senni M, Tribouilloy C, 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.
- Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Evans JC, Reiss CK, Levy D. Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular function. Prevalence and mortality in a population-based cohort. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1948-55.
- Faggiano P, Rusconi C, Ghizzoni G, Sabatini T, Sorgato A, Simoncelli U. Clinical and echocardiographic features of severe congestive heart failure according to different pathogenetic mechanism. *Appl Cardiopulm Pathophysiol* 1992; 4: 309-14.
- Wong WF, Gold S, Fukuyama O, Blanchette PL. Diastolic dysfunction in elderly patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1989; 63: 1526-8.
- Aronow WC, Ahn C, Kronzon I. Prognosis of congestive heart failure in elderly patients with normal versus abnormal left ventricular systolic function associated with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1990; 66: 1257-9.
- Cocchi A, Zuccala G, Del Sindaco D, Alimenti M, Menichelli P, Carbonin PU. Cross-sectional echocardiography: a window on congestive heart failure in the elderly. *Ageing* 1991; 3: 257-62.
- Tavazzi L, Tarantini L, Gorini M, Lucci D, Riggi L, Maggioni AP. Heart failure with preserved systolic function: clinical and prognostic data from the Italian Network on Congestive Heart Failure (IN-CHF) Database. (abstr) *Circulation* 1999; 100: I-23.
- Topol EJ, Traill TT, Fortuin NJ. Hypertensive hypertrophic cardiomyopathy of the elderly. *N Engl J Med* 1984; 312: 277-83.
- Echeverria H, Bilsker M, Myerburg R, Kessler KM. Congestive heart failure: echocardiographic insights. *Am J Med* 1983; 75: 750-5.
- Kessler KM. Heart failure with normal systolic function. Update of prevalence, differential diagnosis, prognosis and therapy. *Arch Intern Med* 1988; 148: 2109-11.
- Ghali JK, Kadakia S, Cooper RS, Liao Y. Bedside diagnosis of preserved versus impaired left ventricular systolic function in heart failure. *Am J Cardiol* 1991; 67: 1002-6.
- Badgett RG, Lucey CR, Mulrow CD. Can the clinical examination diagnose left-sided heart failure in adults? *JAMA* 1997; 277: 1712-9.
- Cohn JN, Johnson GR, Shabetai R. Ejection fraction, peak exercise oxygen consumption, cardiothoracic ratio, ventricular arrhythmias and plasma norepinephrine as determinants of prognosis in heart failure. *Circulation* 1993; 87 (Suppl VI): VI5-VI16.
- Philbin EF, Garg R, Danisa K, et al, for the Digitalis Investigation Group. The relationship between cardiothoracic ratio and left ventricular ejection fraction in congestive heart failure. *Arch Intern Med* 1998; 158: 501-6.
- Cleland JGF, Erdmann E, Ferrari R, et al. Guidelines for the diagnosis and assessment of heart failure. *Eur Heart J* 1995; 16: 741-51.
- European Study Group on Diastolic Heart Failure. How to diagnose diastolic heart failure. *Eur Heart J* 1998; 19: 990-1003.
- Stauffer JC, Gaasch WH. Recognition and treatment of left ventricular diastolic dysfunction. *Prog Cardiovasc Dis* 1990; 32: 319-32.
- Bonow RO, Udelson JE. Left ventricular diastolic dysfunction as a cause of congestive heart failure. Mechanism and management. *Ann Intern Med* 1992; 117: 502-10.
- Goldsmith SR, Dick C. Differentiating systolic from diastolic heart failure: pathophysiologic and therapeutic considerations. *Am J Med* 1993; 95: 645-55.
- Kitzman DW, Higginbotham MB, Cobb FR, Skeikh KH, Sullivan MJ. Exercise intolerance in patients with heart failure and preserved left ventricular systolic function: failure of the Frank-Starling mechanism. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 1065-72.
- Gaasch WH, LeWinter MM. Left ventricular diastolic dysfunction and heart failure. Philadelphia, PA: Lea & Febiger, 1994.
- Rusconi C, Ghizzoni G, Sabatini T, Oneglia C, Faggiano P. Pathophysiology of diastole and ventricular filling in humans: noninvasive evaluation. In: Drzewiecki GM, Li J, eds. Analysis and assessment of cardiovascular function. New York, NY: Springer-Verlag, 1998: 172-92.
- Gerstenblith G, Lakatta EG, Weisfeldt ML. Age changes in myocardial function and exercise response. *Prog Cardiovasc Dis* 1976; 19: 1-21.
- Yusuf S. Left ventricular dysfunction. In: Yusuf S, Cairns JA, Camm AJ, Fallen EL, Gersh BJ, eds. Evidence based cardiology. London: BMJ Books, 1998: 647-73.
- Packer M, Cohn JN. Consensus recommendations for the management of chronic heart failure. *Am J Cardiol* 1999; 83 (Suppl A): 3-40.
- McDermott MM, Feinglass J, Sy J, Gheorghide 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.

30. Philbin EF, Rocco TA. Use of angiotensin-converting enzyme inhibitors in heart failure with preserved left ventricular systolic function. *Am Heart J* 1997; 134: 188-95.
31. Fleg JL, Kitzman DW, Aronow WS, Rich MW, Gardin J, Slone SA. Physician management of patients with heart failure and normal versus decreased left ventricular systolic function. *Am J Cardiol* 1998; 81: 506-9.
32. The Digitalis Investigator Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997; 336: 525-33.
33. 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.
34. Van Kraaij DJW, Jansen RW, Bouwels L, Hoefnagels WHL. Furosemide withdrawal improves postprandial hypotension in elderly patients with heart failure and preserved left ventricular systolic function. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1599-605.
35. Van Kraaij DJW, Jansen RW, Buijns E, Gribnau F, Hoefnagels WHL. Diuretic usage and withdrawal patterns in a Dutch geriatric patient population. *J Am Geriatr Soc* 1997; 45: 918-22.
36. Aronow WS, Kronzon I. Effect of enalapril on congestive heart failure treated with diuretics in elderly patients with prior myocardial infarction and normal left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol* 1993; 71: 602-4.
37. Warner JG, Metzger DC, Kitzman DW, Wesley DJ, Little WC. Losartan improves exercise tolerance in patients with diastolic dysfunction and a hypertensive response to exercise. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1567-72.
38. Setaro JF, Zaret BL, Schulman DS, Black HR, Soufer R. Usefulness of verapamil for congestive heart failure associated with abnormal left ventricular diastolic filling and normal left ventricular systolic performance. *Am J Cardiol* 1990; 66: 981-6.