

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI MILANO – BICOCCA

Facoltà di Medicina e Chirurgia

Dottorato di ricerca in "Ipertensione e
prevenzione del rischio cardiovascolare"

SCOMPENSO CARDIACO AVANZATO

Nuove modalità di approccio

diagnostico, valutazione

prognostica e gestione terapeutica

Tesi di Dottorato di:

Alessia Mafalda Giglio

Matricola: 725270

Relatore: Chiar.mo Prof. Gianfranco Parati

Anno Accademico 2011-2012

INDICE

INTRODUZIONE	1
CAPITOLO 1	2
<i>LO SCOMPENSO CARDIACO: DEFINIZIONE, DIAGNOSI, PREVALENZA E STORIA NATURALE</i>	2
CAPITOLO 2	6
<i>NUOVI INDICI DIAGNOSTICI PER LA GESTIONE CLINICA DEL PAZIENTE AFFETTO DA SCOMPENSO CARDIACO</i>	6
2.1 <i>UTILITA' DEL MONITORAGGIO EMODINAMICO NON INVASIVO E CORRELAZIONE CON GLI INDICI DI DISFUNZIONE DIASTOLICA E DI ATTIVAZIONE NEUROUMORALE IN PAZIENTI AFFETTI DA SCOMPENSO CARDIACO</i>	7
2.2 <i>UTILIZZO DELLA BIOIMPEDENZA TRANSTORACICA E DEI LIVELLI DI BNP NEL PREDIRE LA PRESENZA DI UN'ADDIZIONALE DISFUNZIONE DIASTOLICA IN PAZIENTI CON SCOMPENSO CARDIACO SISTOLICO AVANZATO</i>	43
2.3 <i>UTILIZZO DELL'ECOGRAFIA TORACICA NELLA VALUTAZIONE DEL PAZIENTE CON SCOMPENSO CARDIACO</i>	60

CAPITOLO 388

NUOVI INDICI PROGNOSTICI NELLA VALUTAZIONE DEL PAZIENTE ANZIANO : UTILITA' DEI PARAMETRI ECOCARDIOGRAFICI DI DISFUNZIONE DIASTOLICA E DEL TEST DA SFORZO CARDIOPOLMONARE

CAPITOLO 4103

NUOVI APPROCCI TERAPEUTICI IN PAZIENTI AFFETTI DA SCOMPENSO CARDIACO AVANZATO

4.1 *EFFETTI ACUTI DI LEVOSIMENDAN SUL RIGURGITO MITRALICO E SULLA FUNZIONE DIASTOLICA IN PAZIENTI CON SCOMPENSO CARDIACO AVANZATO.....103*

4.2 *EFFETTI DELLA RESPIRAZIONE GUIDATA A BASSA FREQUENZA IN PAZIENTI AFFETTI DA SCOMPENSO CARDIACO CRONICO.....122*

INTRODUZIONE

Questo volume raccoglie i risultati di alcuni degli studi a cui ho partecipato durante il corso del mio Dottorato in "Ipertensione e Prevenzione del rischio cardiovascolare".

Il tema che più ho approfondito riguarda un'importante patologia cardiovascolare, che spesso consegue all'ipertensione arteriosa e alla cardiopatia ischemica, quale l'insufficienza cardiaca, ponendo particolare attenzione allo stato più avanzato di tale patologia .

L'attività di ricerca del nostro gruppo di studio sullo scompenso cardiaco coinvolge diversi aspetti di questa importante malattia che negli ultimi anni ha presentato un aumento in termini di incidenza, prevalenza e mortalità¹.

La nostra attività vorrebbe riuscire a definire :

- nuove modalità diagnostiche semplici nell'esecuzione e di basso impatto economico che permettano una valutazione rapida ed efficace dello stato emodinamico del paziente (vedi capitolo 2)
- nuovi criteri di stratificazione prognostica che permettano di inquadrare precocemente la possibile evoluzione del paziente (vedi capitolo 3)
- nuove strategie terapeutiche sia di tipo farmacologico che non farmacologico per il paziente affetto da scompenso cardiaco (vedi capitolo 4)

CAPITOLO 1

LO SCOMPENSO CARDIACO: DEFINIZIONE, DIAGNOSI, PREVALENZA E STORIA NATURALE

Lo scompenso cardiaco è una sindrome clinica complessa nella quale un'anomalia della struttura o della funzione cardiaca è responsabile dell'incapacità, da parte del cuore, di riempirsi o di pompare il sangue in quantità adeguata alle esigenze metaboliche dei tessuti, se non a prezzo di elevate pressioni di riempimento². Ai fini operativi sono stati definiti come componenti essenziali della **diagnosi**³:

- sintomi o segni caratteristici, quali dispnea, astenia, a riposo e/o durante sforzo, edemi declivi
- evidenza oggettiva di disfunzione cardiaca (sistolica e/o diastolica) a riposo (preferibilmente attraverso l'ecocardiografia)
- (nei casi in cui la diagnosi è dubbia) risposta ad un trattamento specifico.

Esistono numerose definizioni di scompenso cardiaco che tuttavia tendono ad evidenziare aspetti specifici di questa sindrome senza riuscire a descriverla pienamente nella sua complessità pertanto la diagnosi di scompenso cardiaco si basa essenzialmente sulla valutazione clinica che si fonda sulla storia clinica, l'esame fisico e su appropriate indagini strumentali^{4,5}.

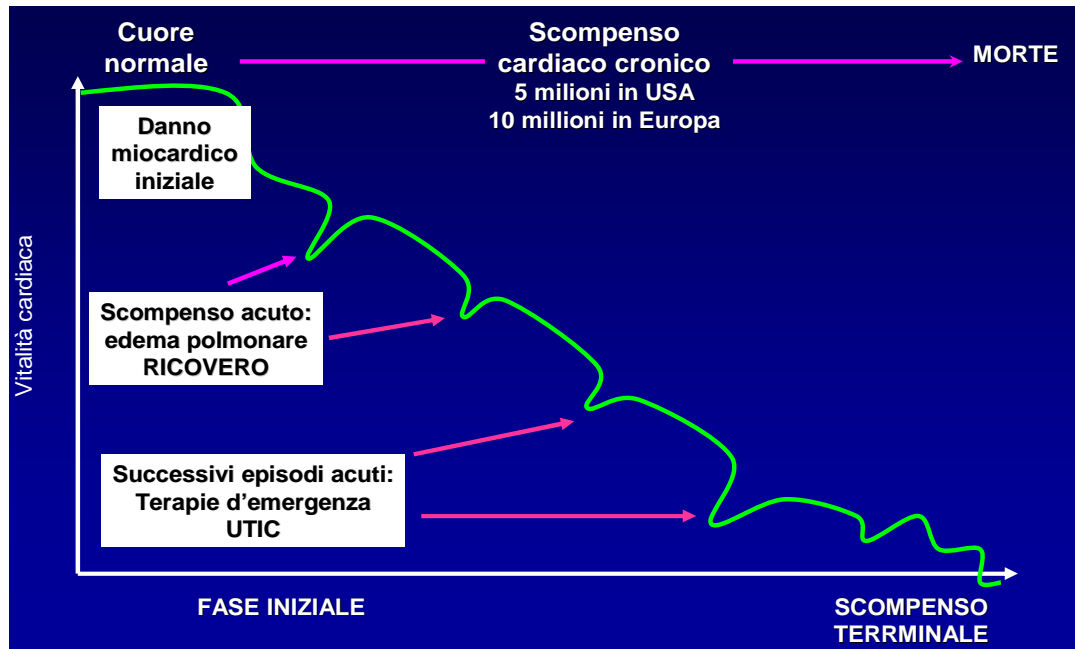
La **prevalenza** dello scompenso cardiaco nei paesi industrializzati varia dallo 0.4 al 2%⁶ ed aumenta significativamente con l'età⁷. Il progressivo invecchiamento della popolazione e l'aumentata sopravvivenza dopo un infarto miocardico acuto hanno portato e porteranno in futuro ad una crescita del numero dei pazienti affetti

da scompenso cardiaco cronico e conseguentemente del numero di ospedalizzazioni per tale patologia, per lo più a seguito di episodi di aggravamento acuto del quadro clinico. Nei paesi industrializzati, lo scompenso cardiaco rappresenta quindi un problema di sanità pubblica, costituendo una delle patologie che maggiormente incidono sulla spesa sanitaria, innanzitutto per i costi legati alle ospedalizzazioni ⁸.

Il termine *scompenso cardiaco acuto* è spesso utilizzato per indicare uno scompenso di nuovo riscontro manifestatosi acutamente, o un episodio di aggravamento acuto del quadro clinico nel contesto di uno scompenso cardiaco cronico, in occasione di fattori precipitanti (scarsa aderenza alla terapia, aritmie, infezioni, anemia, eccessi fisici, dietetici, liquidi, ambientali ed emotivi, incremento dei valori pressori, infarto miocardico, embolia polmonare, miocardite, endocardite, tireotossicosi o gravidanza), che impongono uno sforzo aggiuntivo su di un miocardio già cronicamente sovraccaricato.

Lo *scompenso cardiaco cronico*, spesso accompagnato da episodi di aggravamento acuto del quadro clinico, è però la condizione che meglio rappresenta la storia naturale della malattia. Infatti, lo scompenso cardiaco è un'affezione tendenzialmente progressiva, la cui **storia naturale** è caratterizzata da un lento declino del compenso e la cui prognosi peggiora nettamente ad ogni episodio di riacutizzazione (v. figura 1).

Figura 1 Storia naturale dello scompenso cardiaco; da Gheorghide M. American Journal of Cardiology 2005; 96 (suppl 6A):1-4G.



Una previsione affidabile degli episodi di aggravamento acuto del quadro clinico in pazienti affetti da scompenso cardiaco cronico consentirebbe al medico di intervenire tempestivamente ed aggressivamente. Questo da un lato minimizzerebbe la necessità di ricorrere all'ospedalizzazione dei pazienti, dall'altro potrebbe migliorarne la qualità di vita e la sopravvivenza. Al fine di ridurre la frequenza e la severità di tali episodi, sono stati proposti diversi programmi per la gestione dei pazienti affetti da scompenso cardiaco cronico, ma la loro efficacia è limitata dalla difficoltà del medico nell'identificare i pazienti con un rischio imminente di aggravamento acuto del quadro clinico⁹.

BIBLIOGRAFIA

1. Massie BM, et al. The heart failure epidemic: magnitude of the problem and the potential mitigating approaches. *Curr Opin Cardiol* 1996; 11: 221-226.
2. D.L. Kasper, E. Braunwald, A.S. Fauci, S.L. Hauser, D.L. Longo, J.L. Jameson. MC Graw-Hill, *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 16/e., 2005; 2: 1543.
3. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of Chronic Heart Failure: Full Text (update 2005); 4-5.
4. Adams KF, et al. Clinical definition and epidemiology of advanced heart failure. *AM Heart J* 1998; 135: S204-S215.
5. Task force ANMCO (Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri) per le Linee Guida sullo Scompenso Cardiaco, in collaborazione con Associazione Nazionale Cardiologi Extraospedalieri.
6. A. Mosterd, A.W. Hoes, M.C. de Bruyne *et al.* Prevalence of Heart Failure and Left Ventricular Dysfunction in the General Population. *European Heart Journal* 1999; 20: 447-455.
7. P.A. McKee, W.P. Castelli, P.M. McNamara *et al.* The Natural History of Congestive Heart Failure: the Framingham study. *New England Journal of Medicine* 1971; 285: 1441-1446.
8. S. Stewart, A. Jenkins, S. Buchan, A. McGuire, S. Capewell, J.J. McMurray; The Current Cost of Heart Failure to the National Health Service in the UK. *European Journal Heart Failure* 2002; 4:316-371.
9. F.A. Mc Alister, S. Stewart, S. Ferrua, J.J. McMurray. Multidisciplinary Strategies for the Management of Heart Failure at High Risk for Readmission: a Systematic Review of Randomized Trials. *Journal of American College of Cardiology* 2004; 44: 810-819.

CAPITOLO 2

NUOVI INDICI DIAGNOSTICI PER LA GESTIONE CLINICA DEL PAZIENTE AFFETTO DA SCOMPENSO CARDIACO

In questo capitolo verranno illustrati i risultati di alcuni degli studi effettuati dal nostro gruppo di ricerca con lo scopo di identificare nuovi indici diagnostici che permettano al medico di valutare in maniera semplice e rapida ma anche accurata lo stato emodinamico e il grado di compenso cardiocircolatorio del paziente affetto da scompenso cardiaco.

2.1

UTILITA' DEL MONITORAGGIO EMODINAMICO NON INVASIVO E CORRELAZIONE CON GLI INDICI DI DISFUNZIONE DIASTOLICA E DI ATTIVAZIONE NEUROUMORALE IN PAZIENTI AFFETTI DA SCOMPENSO CARDIACO

I sintomi e segni di scompenso cardiaco (dispnea, astenia a riposo e/o durante sforzo, edemi declivi presenza di ortopnea, dispnea parossistica notturna, disturbi del tratto gastroenterico come anoressia e nausea, reflusso epato-giugulare, turgore giugulare, epatomegalia, tachicardia, terzo e quarto tono, rantoli polmonari) riflettono tutti la compromissione dello stato emodinamico del paziente, intesa come riduzione della gittata cardiaca, aumento delle pressioni di riempimento e delle resistenze periferiche. Utile, ai fini della valutazione clinica dello stato emodinamico dei pazienti affetti da scompenso cardiaco, la classificazione di Stevenson¹, la quale definisce quattro profili sulla base dell'adeguatezza o dell'inadeguatezza della perfusione periferica (rispettivamente *warm* e *cold*) e dell'assenza o della presenza di congestione (rispettivamente *dry* and *wet*).

- Il paziente *warm and dry* è normoperfuso ed asciutto, presenta unicamente dispnea per sforzi intensi ed in genere beneficia di un adeguato training fisico.

- Il paziente *warm and wet* è sempre normoperfuso, ma congesto, presenta dispnea per minimi sforzi, ortopnea, disturbi del tratto gastroenterico, epatomegalia, tachicardia e beneficia di una terapia con diuretici.

- Il paziente *cold and dry* è ipoperfuso ed asciutto, presenta dispnea e/o astenia da sforzo, riduzione della pressione differenziale, tachicardia, insufficienza renale funzionale, talora ipotermia periferica e beneficia di una terapia con ACE-inibitori o sartanici, nitrati e β -bloccanti.

- Il paziente *cold and wet*, oltre ad essere ipoperfuso, è anche congesto, presenta dispnea per minimi sforzi, ortopnea, disturbi del tratto gastroenterico, epatomegalia, riduzione della pressione differenziale, tachicardia, insufficienza renale, ipotermia periferica e beneficia di una terapia con inotropi, ACE-inibitori o sartanici, nitrati e diuretici.

In molti casi la valutazione clinica dei pazienti risulta essere adeguata ai fini della gestione degli stessi dal punto di vista terapeutico. Tuttavia a volte essa porta a sottostimare l'entità del sovraccarico di liquidi. La maggior parte dei pazienti con sintomi severi non presenta rantoli polmonari, pur in presenza di elevate pressioni capillari polmonari², poiché l'aumentato drenaggio linfatico è in grado di rimuovere i fluidi dallo spazio alveolare, ma non dallo spazio interstiziale, causando una riduzione della compliance polmonare e della diffusione dei gas; gli edemi declivi sono presenti solo nel 25% dei pazienti in corso di un aggravamento acuto del quadro clinico. Inoltre molti dei sintomi e dei segni dello scompenso cardiaco non sono specifici e possono essere difficili da interpretare soprattutto nei pazienti anziani, di sesso femminile od obesi e talvolta, tra i non specialisti, può risultare difficile persino riconoscerli. È opportuno anche considerare come i sintomi ed i segni che conducono all'ospedalizzazione spesso si sviluppano tardivamente: in uno studio mediamente la dispnea compariva tre giorni prima dell'ospedalizzazione³. Infine non sempre i sintomi ed i

segni sono tipici, talvolta sono scarsi pur a fronte di una significativa alterazione dello stato emodinamico.

Pertanto, accanto alla valutazione clinica, nella gestione dei pazienti affetti da scompenso cardiaco cronico, è estremamente utile la **valutazione dello stato emodinamico**. Si consideri inoltre che, anche in assenza di sintomi o segni, un miglioramento dello stesso può produrre un miglioramento funzionale.

Gold standard per la valutazione dello stato emodinamico è il monitoraggio invasivo attraverso il **cateterismo delle sezioni cardiache destre**. Tuttavia, essendo tale procedura associata ai rischi significativi di un cateterismo venoso del cuore, è ragionevole utilizzarla soltanto in casi accuratamente selezionati, ovvero a fini diagnostici quando il profilo è dubbio e non si ottiene la risposta attesa alla terapia o ai fini dell'ottimizzazione terapeutica sulla base di "goal" emodinamici nei casi di scompenso cardiaco refrattario⁴. Le linee guida dell' American Heart Association/ American College of Cardiology e dell' American College of Chest Physician raccomandano l'uso del cateterismo delle sezioni cardiache destre solo nei casi di scompenso cardiaco avanzato⁵.

Una valutazione non invasiva dello stato emodinamico può essere attuata attraverso l'**ecocardiografia**, la quale costituisce, nei pazienti affetti da scompenso cardiaco, la metodica di scelta per documentare la disfunzione cardiaca a riposo. Essa consente una visione diretta delle camere cardiache e degli apparati valvolari, una stima dei rigurgiti valvolari, una stima della pressione arteriosa polmonare sistolica (PAPs), ma soprattutto una valutazione della funzione ventricolare sistolica (frazione di eiezione) e diastolica (studio Doppler ad onda pulsata del flusso transmitralico, studio Doppler del flusso venoso polmonare e studio TDI -Tissue Doppler Imaging- dell'escursione dell'anulus mitralico). Tuttavia, a fronte di variazioni della condizione clinica, l'esame ecocardiografico non si

dimostra sufficientemente sensibile nel cogliere variazioni dello stato emodinamico.

Sempre ai fini di una valutazione non invasiva dello stato emodinamico è stata proposta la **determinazione degli indici di attivazione neuromorale** ed in particolare del BNP (Brain Natriuretic Peptide) e Pro-BNP N-terminale, attualmente ampiamente utilizzati a scopo diagnostico nelle dispnee acute. Il precursore del BNP, denominato pro-BNP, si forma nei ventricoli e, a seguito della distensione della parete ventricolare conseguente ad un aumento delle pressioni di riempimento, viene scisso in BNP e Pro-BNP N-terminale. Diversi studi clinici ed epidemiologici hanno dimostrato una relazione diretta tra l'aumento della concentrazione plasmatica dei peptidi natriuretici e la diminuzione della funzione cardiaca⁶.

I parametri ecocardiografici di funzione diastolica ventricolare sinistra valutati mediante ecografia TDI ed i valori del BNP nel plasma sembrerebbero correlare con le pressioni di riempimento ventricolare misurate con monitoraggio emodinamico invasivo, le quali costituiscono uno degli indici più rilevanti di morbilità (futuri episodi di aggravamento del quadro clinico) nei pazienti affetti da scompenso cardiaco cronico⁷. Pertanto sarebbe importante, in ogni paziente in cui l'esame ecocardiografico rivelasse un'alterata funzione diastolica ventricolare sinistra ed in cui il BNP risultasse elevato, confermare la presenza di elevate pressioni di riempimento ventricolare.

Non essendo proponibile, nella comune pratica clinica, eseguire un monitoraggio emodinamico con cateterismo delle sezioni cardiache destre per confermare la presenza di elevate pressioni di riempimento ventricolare, recentemente è stata proposta, a questi stessi fini, l'**impedenziometria toracica**. Si tratta di una metodica semplice, in termini di esecuzione ed interpretazione dei dati forniti,

con una buona accettabilità da parte dei pazienti e costi contenuti, che si è dimostrata sicura, affidabile e in grado di fornire dati riproducibili. Essa applica la legge di Ohm al torace, assimilandolo ad un tronco di cono: quando una corrente alternata attraversa il torace, le modificazioni dell'impedenza misurate risultano essere correlate con eventi dinamici quali la ventilazione, ma soprattutto il flusso di sangue toracico. Se correttamente eseguita ed interpretata, l'impedenziometria toracica consente una valutazione non invasiva dei liquidi toracici extravascolari, ma anche della contrattilità e del riempimento del cuore, della gittata sistolica, della gittata cardiaca, dell'indice cardiaco e delle resistenze periferiche⁸. Esiste un'ampia letteratura che dimostra come i dati ottenuti mediante impedenziometria toracica correlino con i dati ottenuti mediante cateterismo delle sezioni cardiache destre. In particolare, in uno studio multicentrico, Shoemaker *et al.* definiscono come le misure impedenziometriche ottenute con gli apparecchi commerciali più recenti correlino in misura decisamente soddisfacente con le misure ottenute con la termodiluizione⁹. Inoltre i risultati di uno studio recente suggeriscono come l'impedenziometria toracica, quando effettuata ad intervalli regolari in pazienti affetti da scompenso cardiaco cronico in condizioni stabili, con un recente episodio di aggravamento acuto del quadro clinico, possa identificare i pazienti con un rischio imminente del ripetersi dello stesso¹⁰.

Uno degli studi condotti dal nostro gruppo di ricerca aveva come obiettivo quello di valutare, nei pazienti affetti da scompenso cardiaco, la correlazione tra i parametri rilevati attraverso l'impedenziometria toracica, i parametri ecocardiografici di funzione diastolica ventricolare sinistra ed i valori del BNP, come espressioni delle pressioni di riempimento ventricolare, inoltre in un panorama che offre sempre maggiori opzioni terapeutiche per i pazienti affetti da scompenso cardiaco cronico, si è voluta valutare l'utilità, ai fini dell'ottimizzazione terapeutica, del monitoraggio emodinamico non invasivo ottenuto mediante l'impedenziometria toracica accanto alla determinazione dei valori di BNP.

Durante lo studio sono stati arruolati 51 pazienti, età 69.7 ± 8.8 anni, prevalentemente di sesso maschile, affetti da scompenso cardiaco cronico con disfunzione sistolica (classe NYHA di appartenenza 2.4 ± 0.9 , FE 30.4 ± 6.3 %), attribuibile nella maggior parte dei casi (76.5%) a cardiopatia ischemica. Tutti i pazienti erano in ritmo sinusale o da pacemaker atrioguidato ed erano trattati secondo le raccomandazioni delle Linee Guida della Società Europea di Cardiologia: la maggior parte dei pazienti era in terapia con ACE inibitore o sartanico, β bloccante e diuretico; circa la metà di essi erano in terapia con nitrati, mentre un numero limitato era in terapia anche con digossina. Infine il 31% dei pazienti avevano impiantato un sistema di resincronizzazione atrio-biventricolare. La medesima percentuale di pazienti avevano impiantato un ICD. Le caratteristiche cliniche dei singoli pazienti e la terapia in atto sono indicate nella tabella 1.

I pazienti accedevano al nostro reparto a seguito di un aggravamento del quadro clinico. Tutti venivano sottoposti ad una valutazione clinica ed ai seguenti esami strumentali: ECG, ecocardiogramma color Doppler, impedenziometria toracica e dosaggio del BNP.

Unicamente ai fini di poter valutare la correlazione tra i parametri rilevati attraverso l'impedenziometria toracica ed i parametri ecocardiografici di funzione diastolica ventricolare sinistra sono stati esclusi i pazienti che erano stati sottoposti ad intervento di plastica o sostituzione valvolare mitralica.

Tabella 1 Caratteristiche della popolazione di pazienti.

N	51
ETA'	69,7 ± 8,8
SESSO	M 70,6%; F 29,4%
CARDIOPATIA ISCHEMICA	76,5%
CARDIOPATIA NON ISCHEMICA	23,5%
CLASSE NYHA I	17,7%
CLASSE NYHA II	33,3%
CLASSE NYHA III	39,2%
CLASSE NYHA IV	9,8%
FE (%)	30,4 ± 6,3
PAS (mmHg)	113,8 ± 16,2
PAD (mmHg)	66 ± 10,3
FC (bpm)	71,5 ± 12
TERAPIA	
ACE inibitore o sartanico	96%
β-bloccante	70,6%
Diuretico	82,4%
Nitrati	52,9%
Digossina	6%
Stimolazione biventricolare	31%
ICD	31%

LEGENDA:

FE (Frazione di Eiezione)

PAS (Pressione Arteriosa Sistolica)

PAD (Pressione Arteriosa Diastolica)

FC (Frequenza Cardiaca)

ICD (Defibrillatore Impiantabile)

Lo studio si è avvalso dell' utilizzo dell' ecocardiocolorDoppler tradizionale e di una metodologie di più recente introduzione quali ecoDoppler TDI, impedenziometria toracica e dosaggio del BNP.

Questi metodi verranno di seguito brevemente illustrati.

- BIOIMPEDENZIOMETRIA TORACICA

Gli esami impedenziometrici sono stati eseguiti con apparecchio BioZ, CardioDynamics.



Il sistema applica la legge di Ohm al torace: una corrente alternata ad elevata frequenza (50-100 KHz) e a bassa intensità (< 4 mA) attraversa il torace a mezzo di quattro coppie di elettrodi (2 all'altezza del collo, 2 sulle ascellari medie all'altezza dello xifoide) dall'alto al basso, secondo la direzione del flusso aortico. È importante prestare attenzione a che gli elettrodi siano posizionati correttamente e aderiscano bene alla cute.

La resistenza del torace è la risultante di resistenze diverse:

- resistenza di base Z_0 (legata alla presenza di aria, acqua e tessuti).

Sullo strumento viene indicato il reciproco di Z_0 ($1/Z_0$) o TFC (Thoracic Fluid Content). Un aumento di liquidi a livello del torace (interstizio, alveoli, pleure e pericardio) determina una riduzione di Z_0 ed un aumento di TFC. Uno studio ha dimostrato come

l'impedenziometria abbia maggior sensibilità e specificità rispetto all'esame radiografico del torace nell'identificazione degli stati di congestione del piccolo circolo¹¹. Al contrario una riduzione di liquidi a livello del torace (es. disidratazione, enfisema, PNX) determina un aumento di Z_0 e quindi una riduzione di TFC.

- resistenza variabile (legata ai movimenti del paziente che modificano la geometria del torace, alla respirazione ed alla gittata sistolica)

Lo strumento è in grado di eliminare artefatti e componenti respiratorie, misurando così i cambiamenti di resistenza legati al flusso.

Semplificando vi è quindi una relazione tra il cambiamento di resistenza del torace al passaggio di una corrente alternata ad elevata frequenza e a basso voltaggio e la gittata sistolica (GS).

Il primo algoritmo proposto per la determinazione della gittata sistolica appartiene a Kubricek:

$$\Delta V: \rho L^2 / Z_0^2 (\delta Z / \delta t)_{\max} \text{ LVET}$$

dove ρ resistenza del sangue

L distanza tra gli elettrodi interni

$(\delta Z / \delta t)_{\max}$ massima modificazione di impedenza toracica nell'unità di tempo

LVET Left Ventricular Ejection Time

Tale algoritmo è stato successivamente modificato da Sramek-Bernstein:

$$\Delta V: \text{VEPT} * \text{LVET} * (\delta Z / \delta t)_{\max} Z_0$$

dove VEPT volume di tessuto che partecipa alla conduzione elettrica: $d * (0.17ht)^3 / 4.25$

dove d rapporto tra peso attuale del paziente e peso ideale

ht altezza del paziente

(se le misure non sono precise, il calcolo della gittata sistolica sarà approssimativo).

L'algoritmo originario di Kubricek assimilava il torace ad un cilindro, con una tendenza a sovrastimare la gittata sistolica verosimilmente a causa di tale semplificazione. Pertanto Sramek modificava successivamente tale algoritmo assimilando, più opportunamente, il torace ad un tronco di cono. Infine Bernstein modificava ulteriormente tale algoritmo correggendolo in relazione all'assetto corporeo del singolo paziente (peso e altezza).

Note la gittata sistolica e la frequenza cardiaca, la gittata cardiaca e l'indice cardiaco possono essere facilmente calcolati.

Negli ultimi anni sono stati eseguiti molti studi al fine di validare la misurazione della gittata cardiaca attraverso l'impedenziometria toracica confrontandola con misurazioni della stessa attraverso metodiche di riferimento quali principio di Fick, tecnica della diluizione di un colorante e tecnica della termodiluizione¹². La maggior parte di questi studi ha riscontrato una correlazione significativa tra la gittata sistolica misurata con l'impedenziometria toracica e la gittata sistolica misurata con altre metodiche invasive, se si escludono i pazienti in cui si sospettino alte portate (pazienti settici, cirrotici...).

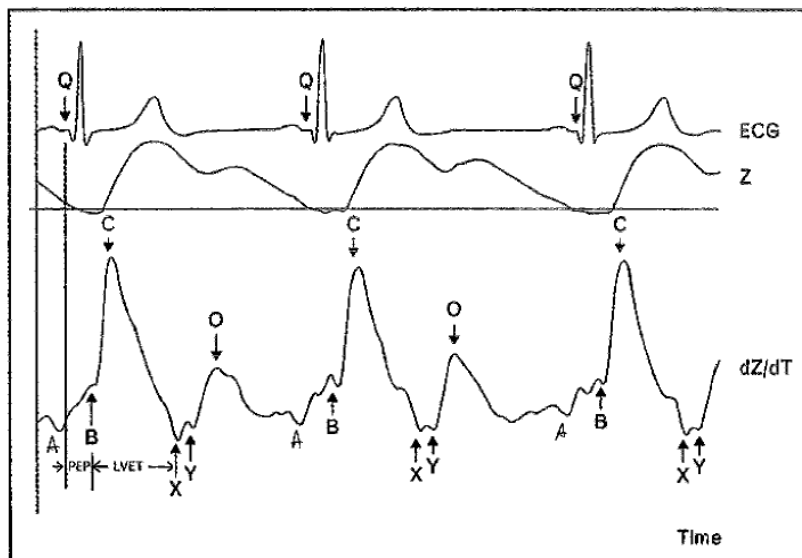
Tuttavia definire l'impedenziometria una metodica per la valutazione della gittata cardiaca è riduttivo.

Gli stessi elettrodi utilizzati per rilevare il segnale impedenziometrico rilevano anche un segnale elettrocardiografico. Il segnale impedenziometrico ed i suoi rapporti con l'elettrocardiogramma consentono di misurare i tempi sistolici (STI, Systolic Time Intervals) battito per battito (v. figura 2).

È opportuno ricordare che alcune condizioni cliniche limitano l'attendibilità dell'impedenziometria toracica. Oltre alle già citate condizioni di alta portata, una significativa insufficienza valvolare

aortica, importanti aritmie ventricolari, altezza o peso del paziente eccessivamente ridotti od elevati.

Figura 2 Grafico delle curve fornite dal sistema impedenziometrico.



LEGENDA:

ECG: tracciato elettrocardiografico

Z: curva impedenziometrica

dZ/dT: derivata prima della curva impedenziometrica

Q: inizio del complesso QRS (depolarizzazione ventricolare)

A: sistole atriale, coincide con l'onda P all'ECG; scompare con la perdita di un'attività atriale organizzata es. FA

B: apertura valvola aortica

C: massima accelerazione del sangue in aorta

X-Y: chiusura valvole aortica e polmonare

O: apertura mitrale (riempimento ventricolare)

PEP (Pre-Ejection Period): corrisponde alla contrazione isovolumetrica ventricolare (dall'onda Q all'ECG al piede dell'onda B). Questo parametro si riduce se migliorano contrattilità e riempimento.

LVET (Left Ventricular Ejection Time): corrisponde alla contrazione isotonica ventricolare (dall'onda B all'onda X). Aumenta all'aumentare della gittata sistolica per variazioni di riempimento.

PEP/LVET: indice di performance ventricolare sinistra (inversamente correlato con la stessa).

- VALUTAZIONE ECOCARDIOGRAFICA DELLA FUNZIONE SISTOLICA E DIASTOLICA VENTRICOLARE SINISTRA

Gli esami ecocardiografici sono stati eseguiti con un apparecchio Acuson Sequoia (Siemens) con sonda da 3,75 MHz, utilizzando le proiezioni parasternale, apicale e sottocostale. Tutte le misure sono state effettuate utilizzando il software presente sull'apparecchio; per le analisi è stato calcolato il valore medio ottenuto su 3 battiti.

Valutazione della funzione sistolica

I diametri, telediastolico (LVDD) e telesistolico (LVSD), ed i volumi, telediastolico (LVDV) e telesistolico (LVSV), del ventricolo sinistro sono stati misurati secondo le indicazioni della American Society of Echocardiography. In particolare, per calcolare i volumi del ventricolo sinistro è stato utilizzato l'algoritmo basato sul metodo di Simpson: le singole misurazioni vengono ottenute dividendo il ventricolo sinistro secondo piani paralleli in una serie di dischi ed eseguendo quindi la somma delle aree di questi. Questo approccio presenta il vantaggio di non necessitare di alcun assunto circa la geometria del ventricolo. Indipendentemente dal tipo di approccio utilizzato, il calcolo dei volumi del ventricolo sinistro attraverso l'esame ecocardiografico, per essere accurato, richiede immagini di qualità, tali da consentire la definizione dell'endocardio e la visualizzazione dell'intero perimetro della camera ventricolare sinistra.

La frazione di eiezione viene calcolata come rapporto tra gittata sistolica (differenza volume telediastolico - volume telesistolico) e volume telediastolico.

Valutazione della funzione diastolica

Lo studio Doppler del flusso transmitralico consente di valutare le modificazioni del gradiente pressorio atrio-ventricolare. Il flusso è stato registrato posizionando il volume campione del Doppler pulsato all'estremità dei margini liberi dei lembi valvolari, avendo cura di dirigere il fascio ultrasonoro quanto più possibile parallelo al flusso.

Si tratta di una valutazione semiquantitativa che permette di identificare tre diversi gradi di disfunzione diastolica:

- alterazione del rilasciamento (I grado)
- pseudonormalizzazione (II grado)
- alterazione di tipo restrittivo (reversibile III grado o irreversibile IV grado)

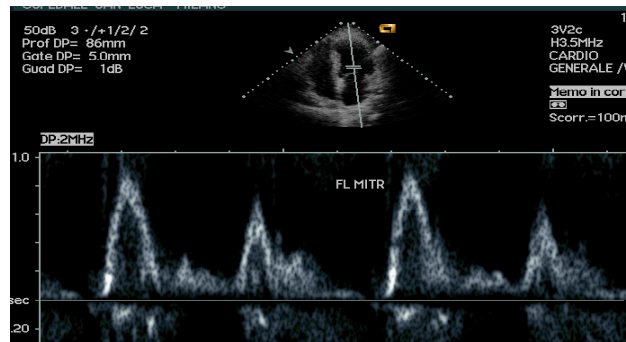
In condizioni normali, il tempo di rilasciamento isovolumetrico (IVRT) del ventricolo sinistro, il quale corrisponde all'intervallo di tempo compreso tra la chiusura della valvola aortica e l'apertura della valvola mitrale, è di circa 60-90 msec.

Quando la pressione nel ventricolo sinistro scende al di sotto di quella dell'atrio sinistro, si apre la mitrale ed il flusso di riempimento ventricolare protodiastolico viene registrato al Doppler come onda E.

Il tempo di decelerazione dell'onda E (DT), normalmente compreso tra 167 e 231 msec, viene misurato estrapolando alla linea di base la prima parte della curva discendente dell'onda E.

Con il raggiungimento dell'equilibrio pressorio, durante la diastasi, il flusso si riduce al minimo, essendo sostenuto soltanto dalla forza di inerzia.

In telediastole la contrazione dell'atrio sinistro determina la seconda fase del riempimento ventricolare, registrato al Doppler come onda A, di ampiezza minore rispetto all'onda E ($E/A > 1$).



Alterazione del rilasciamento (I grado):

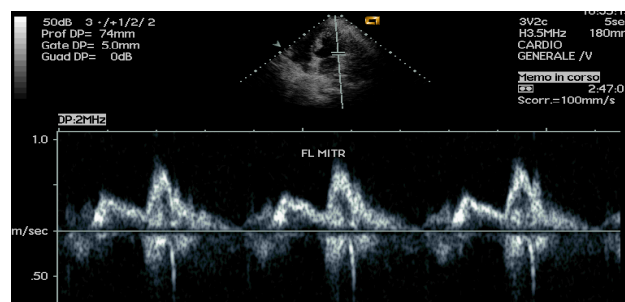
è dovuta ad un rallentamento del rilasciamento attivo e ad una riduzione del ritorno elastico. Ne conseguono:

aumento del tempo di rilasciamento isovolumetrico (IVRT >110 msec)

riduzione della velocità dell'onda E

un aumento del tempo di decelerazione dell'onda E (DT > 231 msec)

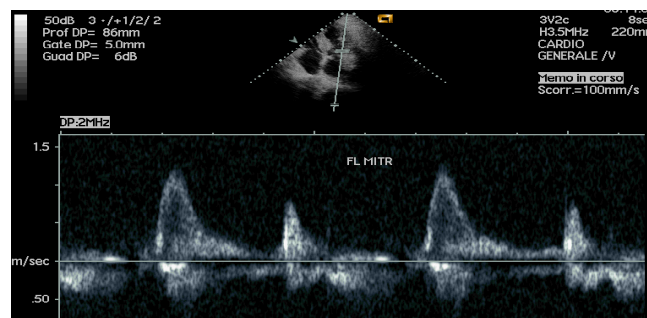
aumento della velocità dell'onda A, con conseguente inversione del rapporto E/A.



Pseudonormalizzazione (II grado):

consiste in una fase di transizione tra l'alterato rilasciamento ed il pattern restrittivo, che si riscontra quando la pressione atriale sinistra inizia ad aumentare per compensare un incremento della pressione di riempimento ventricolare sinistra, generando così un profilo di flusso molto simile a quello normale. Ne conseguono:

- aumento della velocità dell'onda E
- riduzione del tempo di decelerazione dell'onda E
- riduzione della velocità dell'onda A.



Alterazione di tipo restrittivo (reversibile: III grado ed irreversibile: IV grado):

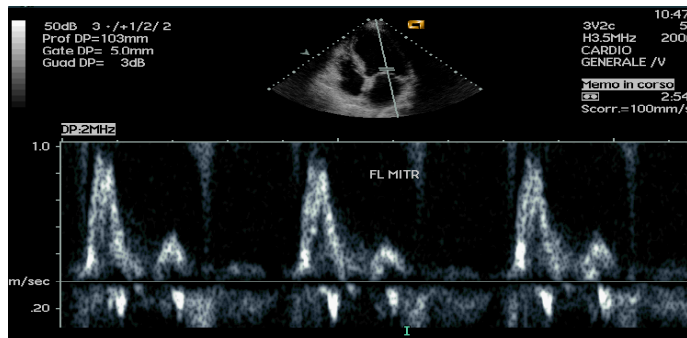
è caratterizzata da una grave alterazione della compliance del ventricolo sinistro. Ne conseguono:

riduzione del tempo di rilasciamento isovolumetrico (IVRT < 60 msec)

ulteriore aumento della velocità dell'onda E

riduzione del tempo di decelerazione dell'onda E (DT < 150 msec)

una riduzione della velocità dell'onda A, con un rapporto E/A > 2.



Per la **diagnosi differenziale tra flusso normale e flusso pseudonormale** è possibile ricorrere a:

manovra di Valsalva:

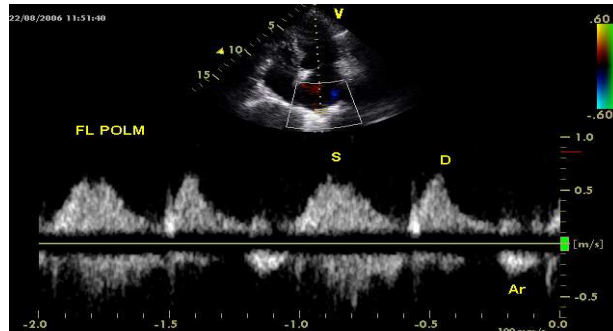
comporta una riduzione della velocità sia dell'onda E che dell'onda A nel normale, mentre determina una riduzione della velocità dell'onda E ed un aumento della velocità dell'onda A nel flusso pseudonormale.

flusso venoso polmonare:

si registra dalla proiezione quattro camere apicale, posizionando il volume campione allo sbocco in atrio della vena polmonare inferiore destra.

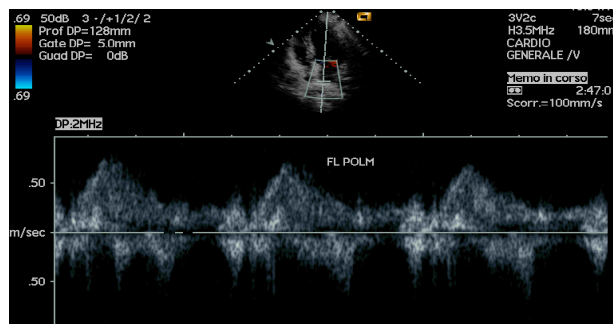
È caratterizzato da:

- un'onda di flusso anterogrado sistolico S che corrisponde al riempimento atriale durante la contrazione del ventricolo sinistro
- un'onda di flusso anterogrado diastolico D che corrisponde al riempimento atriale durante il riempimento ventricolare rapido
- un'onda di flusso retrogrado Ar dovuto alla contrazione atriale.



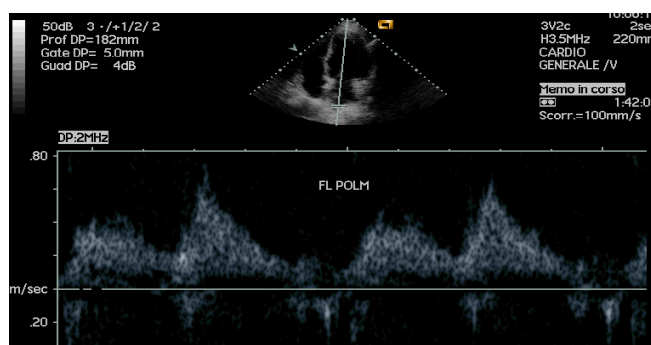
Alterazione del rilasciamento:

è caratterizzata da una riduzione del flusso diastolico D.



Pseudonormalizzazione:

è caratterizzata da una riduzione del flusso anterogrado sistolico S, da un aumento del flusso anterogrado diastolico D e da un aumento del flusso retrogrado Ar.



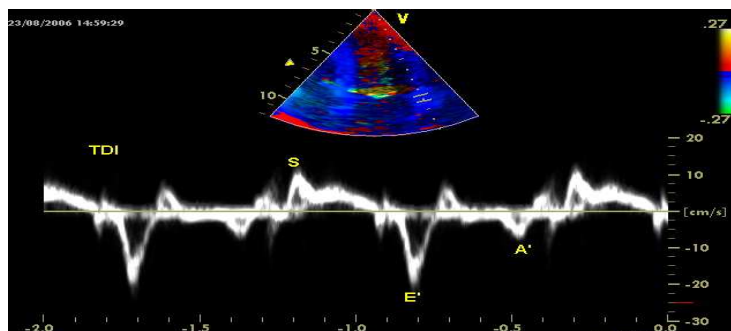
Alterazione di tipo restrittivo:

è caratterizzata da un'ulteriore riduzione del flusso anterogrado sistolico S, un ulteriore aumento del flusso anterogrado diastolico D ed un ulteriore aumento del flusso retrogrado Ar.



TDI: la valutazione mediante Doppler Tissutale dell'escursione dell'anulus mitralico consente di stimare la velocità di accorciamento sistolico e di allungamento diastolico longitudinale del ventricolo sinistro. Posizionando il volume campione all'estremo laterale dell'anulus mitralico si ottengono:

- un'onda positiva sistolica S.
- due onde negative diastoliche E' A'.



Disfunzione diastolica:

Da studi effettuati in pazienti sottoposti ad indagine emodinamica è stato osservato che, quando il rapporto tra l'onda E mitralica e l'onda E' del TDI dell'anulus è ≤ 8 , la pressione atriale sinistra è normale. Quando invece il rapporto E/E' è > 15 la pressione atriale sinistra supera i 15 mmHg.

La metodica è affidabile e correla molto strettamente con i dati emodinamici, ma non sempre ha potere dirimente, perché per valori di E/E' compresi tra 8 e 15 è necessario ricorrere ad altri criteri di valutazione.

BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE (BNP)

Il Brain Natriuretic Peptide (BNP) nel plasma è stato misurato con apparecchio Triage, Biosite^R.

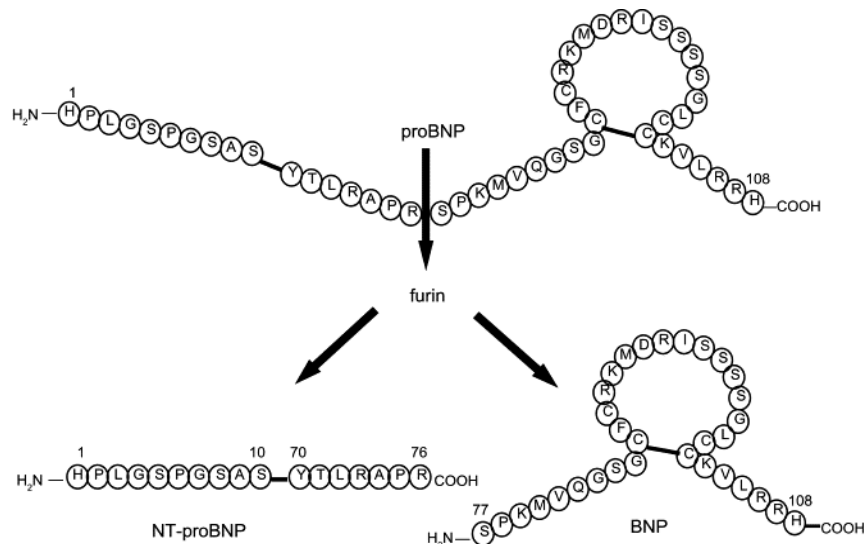


Figura 3 Attivazione del pro-BNP a pro-BNP N-terminale e BNP.

Il BNP, insieme all'ANP (Atrial Natriuretic Peptide), è tra i più noti peptidi vasodilatatori rilasciati in circolo dal cuore a seguito della distensione della parete ventricolare conseguente ad un aumento delle pressioni di riempimento. In particolare il precursore del BNP, denominato pro-BNP, in risposta allo stiramento dei miocardiociti, viene scisso in BNP e pro-BNP N-terminale (v.figura 3).

Una volta in circolo, il BNP agisce su specifici recettori determinando un aumento delle concentrazioni di GMP ciclico a livello del rene, del surrene, della muscolatura liscia vascolare e delle piastrine. In questo modo aumenta l'escrezione di sodio ed il volume urinario, riduce il rilascio di renina, la secrezione di aldosterone e le

resistenze vascolari periferiche. Tali effetti positivi, tuttavia, non sono sufficienti a neutralizzare gli effetti di ritenzione idrosalina e la vasocostrizione periferica indotte dagli altri sistemi neuroumorali attivati nello scompenso cardiaco (quali sistema renina-angiotensina-aldosterone e sistema adrenergico). Mentre nello scompenso cardiaco acuto l'attivazione di questi ultimi, accanto all'aumentata produzione di endotelina e di vasopressina, costituisce un meccanismo compensatorio, nello scompenso cardiaco cronico ha un effetto negativo facilitando la progressione della patologia.

Attualmente è possibile dosare nel plasma il pro-BNP, il BNP ed il Pro-BNP N-terminale.

Il BNP ha un tempo di dimezzamento ($t_{1/2}$) di circa 20 minuti, il Pro-BNP N-terminale di circa 10 giorni. Pertanto, mentre il primo risulta essere più utile nella diagnosi (in particolare delle dispnee acute) al letto del paziente od in pronto soccorso, il secondo risulta essere più utile nella definizione della prognosi nei pazienti affetti da scompenso cardiaco cronico. Uno studio mostra come il Pro-BNP N-terminale sia superiore al BNP ai fini della definizione della mortalità e della morbilità per scompenso cardiaco¹³.

Diversi studi clinici ed epidemiologici hanno dimostrato una relazione diretta tra l'aumento della concentrazione plasmatica dei peptidi natriuretici, l'aumento della classe NYHA, la diminuzione della funzione cardiaca sistolica (misurata come frazione di eiezione) e l'aumento delle pressioni di riempimento¹⁶. Inoltre uno studio recente ha dimostrato come, in pazienti con sintomi e segni di scompenso cardiaco ed una frazione di eiezione conservata, valori elevati di BNP suggeriscano una disfunzione diastolica¹⁴.

ANALISI STATISTICA

L'analisi statistica è stata effettuata utilizzando il software SPSS versione 13.0. Tutti i dati sono stati espressi come media \pm deviazione standard. La correlazione esistente tra le diverse variabili quantitative misurate, è stata valutata mediante regressione lineare (secondo il metodo dei minimi quadrati), calcolando il coefficiente di correlazione lineare di Bravais-Pearson r^2 ed il valore di p. L'analisi di varianza (ANOVA) è stata utilizzata per valutare le differenze dei dati misurati nei vari gruppi di pazienti. Il test t di Student per dati accoppiati è stato utilizzato per valutare l'effetto della terapia sulle variabili impedenziometriche e sul BNP. Un valore di $p < 0,05$ è stato considerato significativo.

RISULTATI

Sulla base di parametri derivanti dalla valutazione non invasiva dello stato emodinamico con impedenziometria toracica, in riferimento alla classificazione di Stevenson, la popolazione di pazienti è stata suddivisa in quattro classi (v. tabella 2).

Tabella 2 Classificazione dei pazienti secondo Stevenson

	WARM AND DRY	WARM AND WET	COLD AND DRY	COLD AND WET
N	18	8	12	13
CI (L/min/m²)	2,9 ± 0,4	2,9 ± 0,3	2 ± 0,2	1,8 ± 0,4
SV (ml)	77,5 ± 21,5	68 ± 14,2	56,8 ± 18,9	41 ± 12
SVR (dyne x s x cm⁻⁵)	1296 ± 235	1166 ± 137	1689 ± 435	2137 ± 658
TFC (1/kOhm)	34,2 ± 4,3	47,2 ± 5,8	31,1 ± 4,5	53,4 ± 7,5

LEGENDA:

CI (Cardiac Index)

SV (Stroke Volume)

SVR (Sistemic Vascular Resistance)

TFC (Thoracic Fluid Content).

A seconda del CI (Cardiac index) a riposo i pazienti sono stati considerati caldi (warm, CI \geq 2.5 L/min/m²) o freddi (cold, CI < 2.5 L/min/m²), a seconda del TFC (Thoracic Fluid Content) asciutti (dry, TFC < 40 1/kOhm) o congesti (wet, TFC \geq 40 1/kOhm). L'andamento delle SVR (sistemic vascular resistance) è inversamente correlato al CI.

Le classi, di gravità crescente, sono le seguenti:

1. warm and dry (WD): CI , SVR e TFC nella norma
2. warm and wet (WW): CI e SVR nella norma, TFC elevato
3. cold and dry (CD): CI ridotto, SVR elevate, TFC nella norma
4. cold and wet (CW): CI ridotto, SVR elevate, TFC elevato.

Sulla base del grado di disfunzione diastolica, la popolazione di pazienti (N = 44, avendo escluso quelli sottoposti ad intervento di plastica o sostituzione valvolare mitralica) è stata inoltre suddivisa in altre tre classi (v. tabella 3):

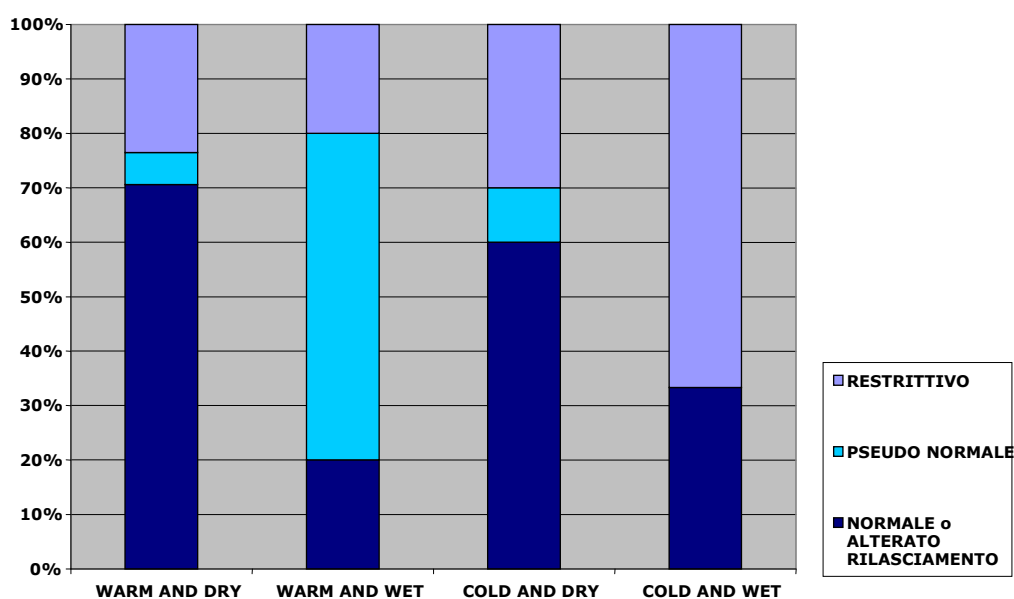
1. pattern mitralico e venoso polmonare normale o da alterato rilasciamento (non indicativi di un'elevata pressione atriale sinistra, ovvero pressione atriale sinistra stimata < 10 mmHg)
2. pattern mitralico e venoso polmonare pseudonormale (pressione atriale sinistra stimata compresa tra 10-15 mmHg)
3. pattern mitralico e venoso polmonare restrittivo (pressione atriale sinistra stimata > 15 mmHg).

Tabella 3 Classificazione dei pazienti secondo pattern mitralico e venoso polmonare di funzione diastolica.

PATTERN MITRALICO E VENOSO POLMONARE	N
NORMALE o DA ALTERATO RILASCIAMENTO	23
PSEUDONORMALE	5
RESTRITTIVO	16

Dal confronto tra le due metodologie si evidenzia che i pazienti classificati dry secondo Stevenson all'impedenziometria toracica, abbiano, alla valutazione ecocardiografica, un pattern mitralico e venoso polmonare prevalentemente normale o da alterato rilasciamento, non indicativo di elevate pressioni di riempimento del ventricolo sinistro, mentre i pazienti considerati wet abbiano un pattern mitralico e venoso polmonare prevalentemente pseudonormale o restrittivo, entrambi indicativi di elevate pressioni di riempimento (v. figura 7). E' interessante notare come il pattern mitralico e venoso polmonare pseudonormale (pressione atriale sinistra stimata tra 10-15 mmHg) sia prevalente nei soggetti warm and wet, mentre il pattern mitralico e venoso polmonare restrittivo (pressione stimata > 15 mmHg) sia prevalente nei soggetti cold and wet, con quadro clinico più severo.

Figura 7 Distribuzione dei pattern mitralico e venoso polmonare di funzione diastolica nelle varie classi di Stevenson.



Un pattern mitralico e venoso polmonare pseudonormale o restrittivo era in grado di individuare pazienti wet con una sensibilità del 71% ed una specificità del 67%. Il valore predittivo positivo e negativo erano rispettivamente del 57% e del 78%.

Inoltre si è osservato come i livelli di BNP misurati nei pazienti dry fossero nettamente inferiori rispetto a quelli misurati nei pazienti wet (v. tabella 4).

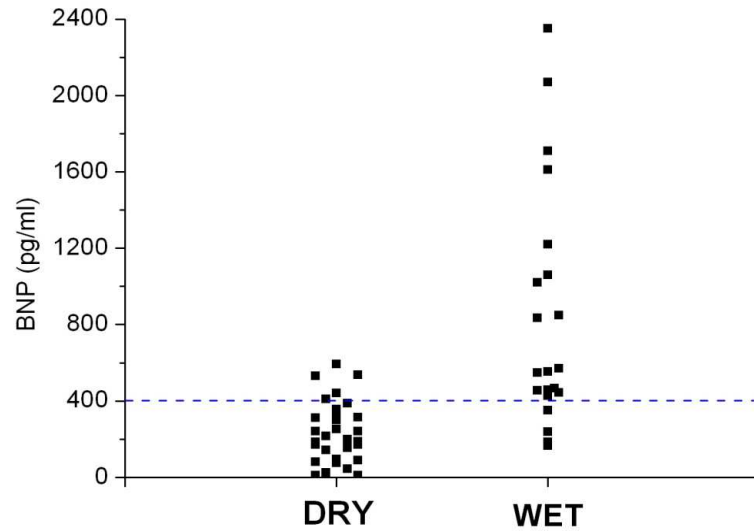
Tabella 4 Classificazione secondo Stevenson e BNP.

	WARM AND DRY	WARM AND WET	COLD AND DRY	COLD AND WET	p
N	18	8	12	13	
BNP (pg/ml)	175 ± 128	536 ± 342	329 ± 164	1173 ± 1101	0,001

Il BNP nei pazienti wet (N=21) era 930 ± 932 pg/ml, mentre nei pazienti dry (n=30) era 237 ± 160 pg/ml (p=0.0002).

Un valore di cutoff di BNP di 400 pg/ml (v. **figura 8**) era in grado di differenziare pazienti wet e dry con una sensibilità dell' 81% ed una specificità dell'83%. Il valore predittivo positivo e negativo di un valore di BNP > 400 pg/ml erano rispettivamente del 77% e dell' 86%.

Figura 8 Distribuzione dei livelli di BNP nei pazienti classificati come dry e wet secondo Stevenson. La linea tratteggiata indica un cutoff arbitrario di 400



pg/ml.

I pazienti con pattern mitralico e venoso polmonare di tipo restrittivo presentavano valori di BNP superiori ai pazienti con pattern mitralico e venoso polmonare da normale a pseudonormale (v. tabella 5).

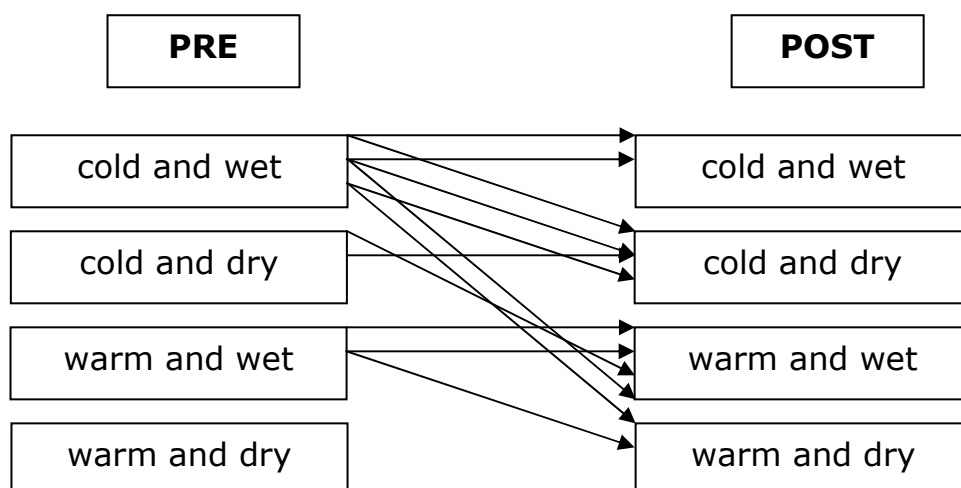
PATTERN MITRALICO E VENOSO POLMONARE	NORMALE O DA ALTERATO RILASCIAMENTO	PSEUDO-NORMALE	RESTRITTIVO	p
N	23	5	16	
BNP (pg/ml)	341 ± 452	388 ± 115	910 ± 1029	0,05

Tabella 5 Classificazione secondo pattern di funzione diastolica e BNP.

In 12 pazienti è stata effettuata un'ottimizzazione terapeutica basata sui dati impedenziometrici di base e sui livelli di BNP, cui è seguita una seconda valutazione a distanza di 4 settimane. Nei pazienti warm and wet è stata introdotta o potenziata la terapia con diuretici, nei pazienti cold and dry è stata introdotta o potenziata la terapia con vasodilatatori, infine i pazienti cold and wet sono stati sottoposti ad infusione di Levosimendan (inibitore delle fosfodiesterasi con azione calcio sensibilizzante, in grado di migliorare le funzioni sistolica e diastolica del ventricolo sinistro e di ridurre le resistenze vascolari periferiche senza aumentare la frequenza cardiaca).

Al termine della terapia si è osservata complessivamente una riduzione della classe NYHA di 1 ± 0.9 ; la percentuale di pazienti cold and wet è passata dal 67 al 17% ($p < 0.05$). La figura 9 mostra il cambiamento di classe di Stevenson indotto dalla terapia nei singoli pazienti.

Figura 9 Classe di Stevenson pre e post ottimizzazione terapeutica nei singoli pazienti.



Accanto al miglioramento clinico si è osservato anche un miglioramento dello stato emodinamico, come evidenziato nella tabella 6. La gittata sistolica e l'indice cardiaco sono aumentati del 24% e del 22% rispettivamente, le resistenze vascolari periferiche sono diminuite del 20%. Infine il contenuto fluido toracico è diminuito del 23% ed il BNP del 51%. Per ciascuna variabile considerata il valore di p era $<0,05$.

Tabella 6 Ottimizzazione terapeutica.

Il dato indicato nelle ultime sei colonne è la differenza assoluta tra valore finale ed iniziale delle variabili considerate.

PAZIENTI	CLASSE STEVENSON INIZIALE	CLASSE STEVENSON FINALE	CLASSE NYHA	CI (L/min/m2)	SV (ml)	SVR (dyne x s x cm ⁻⁵)	TFC (1/kOhm)	BNP (pg/ml)
1	CW	CD	-1	0,1	-3	-759	-25,5	-3763
2	WW	WD	-1	0	3	77	-9,5	-522
3	WW	WW	0	-0,4	-6	-125	-6,6	-58
4	CD	CD	-1	0	8	166	-2	-24
5	CW	CD	-1	0	11	-353	-14,8	-162
6	CW	WD	-3	1,8	21	-768	-17,2	-728
7	CW	CD	-1	0,1	5	99	-18,8	118
8	WW	WW	0	0,6	19	-374	-14,4	-691
9	CD	WW	-2	0,4	4	-422	-1,3	-323
10	CW	CW	-1	0,2	-1	378	-11,8	-1357
11	CW	CW	-1	0,1	1	-411	-5,4	-560
12	CW	WD	0	1,3	40	-1730	-25,3	-1090
MEDIA			-1	0,4	8,5	-352	-13	-763
SD			0,8	0,6	12,3	539	7,8	997,5

LEGENDA:

WD (Warm and Dry); WW (Warm and Wet); CD (Cold and Dry); CW (Cold and Wet); CI (Cardiac Index); SV (Stroke Volume); SVR (Sistemic Vascular Resistance); TFC (Thoracic Fluid Content); BNP (Brain Natriuretic Peptide)

DISCUSSIONE

Nei paesi industrializzati lo scompenso cardiaco cronico costituisce un importante problema di sanità pubblica, innanzitutto per i costi legati all'ospedalizzazione dei pazienti in occasione di episodi di aggravamento acuto del quadro clinico.

In genere la valutazione clinica dei pazienti risulta adeguata ai fini della gestione degli stessi da parte del medico curante, anche se si sta diffondendo l'opinione che i pazienti con scompenso cardiaco cronico debbano essere anche valutati periodicamente in Centri ad elevata specializzazione ¹⁵. Infatti, il medico esperto, dai sintomi (dispnea ed astenia) e dai segni (reflusso epato-giugulare, turgore giugulare, epatomegalia, tachicardia, terzo e quarto tono e rantoli polmonari), può definire le condizioni del paziente e deciderne la terapia, di fatto effettuando una valutazione clinica non invasiva del suo stato emodinamico. Senza rendersene conto, mediante tale valutazione, egli inquadra i pazienti in uno dei quattro profili definiti da Stevenson sulla base dell'adeguatezza o dell'inadeguatezza della perfusione periferica (rispettivamente warm e cold) e dell'assenza o della presenza di congestione (rispettivamente dry and wet). Tuttavia non infrequentemente la valutazione clinica porta a sottostimare l'entità del sovraccarico di liquidi. Inoltre molti dei sintomi e dei segni dello scompenso cardiaco non sono specifici e possono essere difficili da interpretare, non sempre sono tipici, talvolta sono scarsi pur a fronte di una significativa alterazione dello stato emodinamico. Infatti, anche pazienti che appaiono in condizioni cliniche stabili ad una visita specialistica possono presentare segni di progressione della patologia, non evidenti nemmeno all'accurata valutazione di un medico esperto.

Pertanto, accanto alla valutazione clinica, nella gestione dei pazienti affetti da scompenso cardiaco cronico, è estremamente utile la valutazione dello stato emodinamico.

E' importante notare che i parametri ecocardiografici di funzione diastolica del ventricolo sinistro ed i valori di BNP nel plasma correlerebbero con le pressioni di riempimento misurate con monitoraggio invasivo (gold standard per la valutazione dello stato emodinamico), le quali costituiscono uno degli indici più rilevanti di morbilità nei pazienti affetti da scompenso cardiaco cronico⁷. Lo studio ecocardiografico, in particolare delle funzioni sistolica e diastolica del ventricolo sinistro, consente una valutazione non invasiva dello stato emodinamico. Tale esame dovrebbe quindi diventare di routine nei pazienti affetti da scompenso cardiaco, a scopo diagnostico e nel follow-up. La sua esecuzione tuttavia richiede attrezzature adeguate, competenza da parte dell'operatore in termini di capacità tecnica ed interpretativa, nonché tempo. Per questi motivi, lo studio della funzione diastolica non viene comunemente eseguito in tutti i centri. Inoltre, persino l'ecocardiogramma standard è un esame di difficile accesso nei pazienti ricoverati in reparti ospedalieri non cardiologici¹⁶.

Recentemente è stato proposto, sempre ai fini di una valutazione non invasiva dello stato emodinamico, il dosaggio del Brain Natriuretic Peptide (BNP). Mentre l'impiego del BNP nella diagnosi differenziale delle dispnee acute in pronto soccorso appare ormai codificato, con limiti di confidenza definiti, il ruolo dello stesso nella valutazione dello stato emodinamico e nel follow-up dei pazienti affetti da scompenso cardiaco è ancora oggetto di studio.

Resta quindi aperto il problema di trovare un esame che consenta una valutazione non invasiva dello stato emodinamico che sia operatore-indipendente, facilmente accessibile e non costoso. Non

essendo proponibile eseguire, nella comune pratica clinica, un monitoraggio invasivo per confermare la presenza di elevate pressioni riempimento, trattandosi di una procedura non priva di rischi e pertanto ragionevole solo in casi accuratamente selezionati, è stata proposta, a questi stessi fini, l'impedenziometria toracica. Si tratta di una metodologia semplice, che non richiede particolari capacità tecniche ed interpretative, con una buona accettabilità da parte dei pazienti e costi contenuti, che si è dimostrata sicura, affidabile e in grado di fornire dati riproducibili⁸.

Il nostro studio ha dimostrato che la valutazione indiretta dei valori di pressione atriale sinistra mediante studio dei flussi mitralico e venoso polmonare ha mostrato una discreta capacità di discriminare tra pazienti wet e pazienti dry. In particolare il valore predittivo negativo della valutazione ecocardiografica è risultato sufficientemente elevato (78%) ad indicare una buona utilità clinica dello studio della funzione diastolica per escludere la presenza di congestione polmonare in soggetti con scompenso cardiaco. E' inoltre auspicabile, sulla base di questi dati, l'utilizzo della metodica ecocardiografica nella corrente pratica clinica per valutare la risposta alle terapie di scarico di volume.

Il livello di BNP nel plasma si è mostrato utile nella discriminazione tra pazienti wet e pazienti dry con una sensibilità ed una specificità superiori all'80%. Si tratta di un parametro semplice da dosare al letto del paziente, estremamente sensibile come mostra la sua spiccata riduzione (> 50%) dopo terapia farmacologica mirata sulla base dell'individuazione della classe di Stevenson con i dati impedenziometrici. L'inquadramento emodinamico dei pazienti con impedenziometria toracica si è dimostrato estremamente utile per modificare la terapia farmacologica in atto o per intervenire con una terapia infusione con farmaci di scarico di volume o con farmaci

inotropi. Nello studio di Packer¹⁸ i parametri misurati con impedenziometria, in particolare il contenuto fluido toracico, hanno mostrato una elevata sensibilità e specificità nel predire la rapida evoluzione verso uno scompenso cardiaco clinicamente conclamato. Per altro, i sistemi più recenti per la resincronizzazione ventricolare (PM o ICD biventricolari) nella terapia non farmacologica dello scompenso cardiaco sono in grado di monitorare in modo continuo il contenuto fluido toracico con un sistema impedenziometrico, in grado di attivare un allarme prima che compaiano i sintomi ed i segni clinici dello scompenso cardiaco¹⁷.

In conclusione, l'uso combinato della valutazione non invasiva dello stato emodinamico mediante impedenziometria toracica, accanto allo studio ecocardiografico della funzione diastolica ventricolare sinistra ed al dosaggio del BNP, permette una valutazione più accurata delle condizioni emodinamiche dei pazienti affetti da scompenso cardiaco rispetto al solo esame clinico e consente una scelta mirata della terapia farmacologica.

L'assenza di invasività, l'elevata correlazione con i dati emodinamici invasivi, la facilità di esecuzione e la ripetibilità dell'impedenziometria toracica ne fanno pertanto un esame di sicura rilevanza clinica nei centri per lo studio e la cura dello scompenso cardiaco.

BIBLIOGRAFIA

- ¹ L.W. Stevenson. Therapy Tailored for Symptomatic Heart Failure. *Heart Failure* 1995; 87-105.
- ² L.W. Stevenson, J.K. Perloff. The Limited Reliability of Physical Signs for the Estimation of Hemodynamics in Chronic Heart Failure. *Journal of American College of Cardiology* 1989; 261: 884-888.
- ³ Friedman. Older Adults' Symptoms and their Duration before Hospitalization for Heart Failure. *Heart Lung*. 1997; 26: 169-176.
- ⁴ L.W. Stevenson, H. Thierry *et al.* Hemodynamics Goals Are Relevant. *Circulation* 2006; 113:1020-1033.
- ⁵ Pulmonary Artery Catheter Consensus Conference: consensus statement. *Crit Care Med* 1997, 25: 910-925.
- ⁶ B.A. Groenning, J.C. Nilsson, L. Sondergaard *et al.* Evaluation of Impaired Left Ventricular Ejection Fraction and Increased Dimensions by Multiple Neurohumoral Plasma Concentrations. *European Journal of Heart Failure* 2001;3:699-708.
- ⁷ H. Dokainish, W.A. Zoghbi, N.M. Lakkis, F. Al-Bakshy, M. Dhir, M.A. Quinones, S.F. Nagueh. Optimal Noninvasive Assessment of Left Ventricular Filling Pressures – A Comparison of Tissue Doppler Echocardiography and B-Type Natriuretic Peptide in Patients With Pulmonary Artery Catheters. *Circulation*, 2004; 109:2432-2439.
- ⁸ P. Rosemberg, C.W. Yancy. Noninvasive Assessment of Hemodynamics: an Emphasis on Bioimpedance Cardiography. *Current Opinion in Cardiology* 2000, 15: 151-155.
- ⁹ W. C. Shoemaker, H. Belzberg, C.C.J. Wo, D.P. Milzman, M.D. Pasquale, L. Baga *et al.* Multicenter Study of Noninvasive Monitoring Systems as Alternatives to Invasive Monitoring of Acutely III Emergency Patients. *Chest* 1998, 114:1643-1652.
- ¹⁰ M. Packer, W.T. Abraham, M.R. Mehera, C.W. Yancy *et al.* Utility of Impedance Cardiography for the Identification of Short-Term Risk of Clinical Decompensation in Stable Patients With Chronic Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology* 2006, 47: 2245-2252.
- ¹¹ W.F. Peacock *et al.* Bioimpedance Monitoring Better than Chest X Ray for Predicting Abnormal Pulmonary Fluid? *European Journal of Heart Failure* 2000;32-35.
- ¹² Y. Moschkovitz, E. Kaluski, O. Milo, Z. Vered and G. Cotter. Recent Developments in Cardiac Output Determination by Bioimpedance: Comparison with Invasive Cardiac Output and Potential Cardiovascular Applications. *Current Opinion in Cardiology* 2004, 19: 229-237.
- ¹³ Masson *et al.* Direct Comparison of B-Type Natriuretic Peptide (BNP) and Amino-Terminal proBNP in a Large Population of Patients with Chronic and Symptomatic Heart Failure: The Valsartan Heart Failure (Val-HeFT) Data. *Clinical Chemistry*. 2006;52:1528-1538.
- ¹⁴ S. Watanabe *et al.* Myocardial Stiffness is an Important Determinant of the Plasma Brain Natriuretic Peptide Concentration in Patient with both

Diastolic and Systolic Heart Failure. *European Heart Journal*. 2006; 27:832-838.

¹⁵ F.H. Rutten, D.E. Grobbee, A.W. Hoes. Differences Between General Practitioners and Cardiologists in Diagnosis and Management of Heart Failure: a Survey in Every-day Practice. *Eur. J. Heart Fail*. 2003;5: 337-44.

¹⁶ A. Di Lenarda, M. Scherillo, A.P. Maggioni, N. Acquarone, G.B. Ambrosio, M. Annicchiarico, P. Bellis, P. Bellotti P, R. De Maria, R. Lavecchia, D. Lucci, G. Mathieu, C. Opasich, M. Porcu, L. Tavazzi, M. Cafiero; TEMISTOCLE Investigators. Current Presentation and Management of Heart Failure in Cardiology and Internal Medicine Hospital Units: a Tale of Two Worlds--the TEMISTOCLE study. *Am Heart J*. 2003;146:E12.

¹⁷ C.M. Yu, W. Li, E. Chau, R. Hon-Wah Chan, S.L. Kong, M.O. Tang, J. Christensen, R.W. Stadler, C.P. Lau. Intrathoracic Impedance Monitoring in Patients With Heart Failure. Correlation With Fluid Status and Feasibility of Early Warning Preceding Hospitalization. *Circulation* 2005, 112: 841-848.

¹⁸ M. Packer, W.T. Abraham, M.R. Mehera, C.W. Yancy *et al*. Utility of Impedance Cardiography for the Identification of Short-Term Risk of Clinical Decompensation in Stable Patients With Chronic Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology* 2006, 47: 2245-2252.

2.2

UTILIZZO DELLA BIOIMPEDENZA TRANSTORACICA E DEI LIVELLI DI BNP NEL PREDIRE LA PRESENZA DI UN'ADDIZIONALE DISFUNZIONE DIASTOLICA IN PAZIENTI CON SCOMPENSO CARDIACO SISTOLICO AVANZATO

Alla luce dei dati emersi dallo studio precedentemente presentato abbiamo provato a testare l'utilità del monitoraggio impedenziografico e del dosaggio di BNP allo scopo di ottenere degli indicatori prognostici per la stratificazione del rischio del paziente affetto da scompenso cardiaco.

E' noto che nei pazienti con scompenso cardiaco cronico avanzato il dato di la frazione di eiezione sia solo minimamente correlato con la prognosi individuale del paziente¹. Il riscontro in pazienti affetti da scompenso cardiaco con disfunzione sistolica di una aggiuntiva disfunzione anche diastolica è correlato a un peggioramento della prognosi¹⁻³, questo poichè l'alterazione della funzione diastolica è indice della presenza di elevate pressioni di riempimento che sono una delle causa di dispnea.

L'ecocardiocolorDoppler risulta essere il gold standard per la valutazione non invasiva del paziente con scompenso cardiaco congestizio⁴⁻⁵, tuttavia questa metodica richiede operatori preparati ed elevati costi se utilizzata come strumento per lo screening di routine della la disfunzione diastolica, pertanto un marker alternativo dello stato della funzione diastolica potrebbe fornire

delle utili informazioni per una valutazione iniziale del paziente scompensato.

Il BNP è spesso utilizzato per valutare la presenza e la severità dell'insufficienza cardiaca e i suoi livelli sono fortemente correlati alla classe NYHA e alla prognosi individuale del paziente⁶⁻⁷. Recentemente è stata descritta una correlazione tra i livelli di BNP e gli indici di funzione diastolica⁸⁻¹⁰.

E' attualmente dibattuto il ruolo della bioimpedenziometria transtoracica elettrica (TEB) nella valutazione del paziente affetto da scompenso cardiaco¹¹⁻¹³, ma recenti studi hanno indicato come l'utilizzo combinato della TEB e dei livelli di BNP abbia migliorato la diagnosi e la gestione dei pazienti afferenti al pronto soccorso con scompenso cardiaco acuto¹⁴.

Non esistono dati sulla relazione tra TEB e valutazione ecocardiografica della funzione diastolica in pazienti con scompenso cardiaco avanzato, il nostro gruppo di ricerca ha perciò voluto valutare la relazione tra indici ecocardiografici di funzione diastolica, livelli di BNP e specifiche variabili di TEB, inoltre ha voluto verificare l'ipotesi che la combinazione dei dati TEB e dei livelli di BNP possa identificare in maniera più accurata rispetto al solo BNP i pazienti con disfunzione diastolica in aggiunta alla disfunzione sistolica .

METODI

Sono stati valutati 120 pazienti con scompenso cardiaco cronico che accedevano consecutivamente al nostro Ambulatorio per lo scompenso cardiaco presso l'Ospedale San Luca di Milano.

I pazienti, clinicamente stabili, avevano una terapia per lo scompenso cardiaco appropriata secondo le Linee Guida Internazionali, erano esclusi dallo studio quei pazienti che presentavano condizioni tali da poter interferire con il dosaggio di BNP o l'esecuzione della TEB o la valutazione della funzione diastolica: insufficienza aortica moderato severa, versamento pleurico o pericardico, obesità e anoressia, recente impianto di pace-maker, BPCO, severa insufficienza renale, chirurgia della valvola mitralica.

La tabella 1 mostra le caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti

N	120
Age	71 ± 9
Sex (M / F)	88/32
Ischaemic / Non ischaemic	75/45
NYHA class	2.4 ± 0.8
MAP (mmHg)	87 ± 7
EF (%)	30.5 ± 5.1
LVEDV (ml)	186 ± 44
Functional mitral regurgitation any degree (%)	76 (64%)
Significant mitral regurgitation (EROA > 20 mm²) (%)	23 (20%)
PAPs (mmHg)	39.1 ± 12.4
Restrictive filling pattern (%)	47 (41%)
E/E'	13.6 ± 6.3
BNP (pg / ml)	419 ± 256
TFC (1/kΩ)	39.3 ± 8.7
VI (/1.000/s)	32.6 ± 14.2
ICD +/- biventricular pacing (yes / no)	44/76
Pharmacological treatment (%)	
ACE-inhibitors	85%
ARB	37%
β-blockers	80%
Loop diuretics	70%
Spironolactone	50%
Digitalis	6%

MAP = mean arterial pressure
EF = ejection fraction;
LVEDV = left ventricular end-diastolic volume;
EROA = effective regurgitant orifice area;
PAPs = estimated systolic pulmonary pressure
E/E' = ratio between velocity of the E and A wave on Doppler transmitral flow
ARB = angiotensin receptor blockers;
BNP = Brain Natriuretic Peptide
TFC = thoracic fluid content
VI = velocity index

Tutti i pazienti dopo la firma del consenso informato venivano sottoposti ad un ecocardiogrammacolorDoppler, dosaggio del BNP eseguito con approccio estemporaneo (trriage BNP test, Biosite Inc.) e TEB.

La descrizione delle metodiche utilizzate nello studio è stata già affrontata nella sezione precedente pertanto mi limito ad aggiungere solo alcune specifiche:

- all'ecocardiogramma l'estensione del rigurgito mitralico (EROA) è stata valutata tramite la geometria del jet, l'area del jet, la larghezza della vena contracta e l'area dell'orifizio rigurgitante con il metodo della zona di convergenza del flusso prossimale all'orifizio Proxymal Isovelocity Area (PISA) ¹⁵.
- Tra i parametri della TEB presi in analisi oltre ai valori di contenuto fluido toracico (TFC) è stato analizzato l'indice di velocità (VI) come indice di contrattilità ¹².

ANALISI STATISTICA

Tutti i risultati sono stati espressi come media \pm deviazione standard. Le differenze tra i gruppi per le variabili discrete sono state valutate tramite il test χ^2 .

Le differenze tra le variabili continue sono state analizzate tramite ANOVA. I confronti post hoc sono stati analizzati tramite t-test con correzione di Bonferroni.

L'analisi di regressione lineare tra le variabili è stata eseguita mediante regressione lineare (secondo il metodo dei minimi quadrati). Un valore di $p < 0,05$ è stato considerato significativo.

Infine sono state costruite le curve ROC (receiver-operating characteristic) per determinare la sensibilità e la specificità ottimali.

RISULTATI

La maggior parte dei pazienti in questa popolazione aveva una funzione diastolica alterata, la tabella 2 mostra che i pazienti con disfunzione diastolica presentavano una classe NYHA peggiore, un rigurgito mitralico più severo, una pressione polmonare più alta e più alti valori di BNP e di contenuto fluido toracico (TFC) misurato tramite TEB. L'eziologia dello scompenso non aveva influenza sulle variabili studiate (tabella 3).

Il peggioramento del rigurgito mitralico funzionale era associato a un peggioramento della disfunzione diastolica, più alti livelli di BNP, e un più alto grado di TFC (tabella 4) mentre l'inotropismo indicato dal' indice VI non variava in maniera significativa. In 23 pazienti con rigurgito mitralico moderato-severo nei quali EROA era < 20 mm² si è osservata una significativa correlazione tra E/E', BNP, TFC ed EROA (figura 1).

La severità della disfunzione diastolica era indicata con precisione dalla determinazione dei valori di BNP e TFC.

TABLE 2 – Classification of patients according to diastolic function

2A - TDI results	E/E' < 8 N = 23	E/E' >8 <15 N = 40	E/E' > 15 N = 57
Age	69±9	69±10	71±10
Sex (M /F)	18/5	28/12	44/13
Ischaemic / Non ischaemic	16/7	27/13	37/20
NYHA class	2.2 ± 0.4	2.4 ± 0.6	2.9 ± 0.2 *
MAP (mmHg)	89±9	88±11	85±8
EF (%)	31.0±5.1	31.8±6.2	28.9±5.6
LVEDV (ml)	186±52	184±45	189±45
Functional mitral regurgitation (%)	11 (48%)	21 (57%)	42 (76%) *
Severe mitral regurgitation (%)	1 (4%)	5 (13%)	18 (31%) *
PAPs (mmHg)	31.3 ± 6.6	35.3 ± 10.1	45.5 ± 12.8 *
BNP (pg /ml)	195 ± 88	305 ± 118	651 ± 248 *
TFC (1/kΩ)	34,3 ± 5.3	36.6 ± 6.9	44.2 ± 8.7 *
VI (/1.000/s)	31.1 ± 14.4	31.9 ± 12.3	32.2 ± 15.7

2B – Doppler flow patterns	Normal N = 20	Abnormal relaxation N=29	Pseudo- normal N = 23	Restrictive N=48
Age	65±10	70±9	71±8	70±8
Sex (M /F)	16/4	20/9	14/9	39/9
Ischaemic / Non ischaemic	12/8	21/8	17/6	38/10
NYHA class	2.1 ± 0.5	2.4 ± 0.4	2.5 ± 0.2	3.1 ± 0.5 *
MAP (mmHg)	89±7	88±11	85±8	85±9
EF (%)	31.8±6.5	29.8±5.5	32.6±6.0	29.8±6.7
LVEDV (ml)	189±50	190±31	188±60	181±45
Functional mitral regurgitation (%)	10 (50%)	15 (53%)	14 (61%)	36 (75%) *
Severe mitral regurgitation (%)	None	4 (15%)	4 (19%)	15 (31%)
PAPs (mmHg)	28.8±6.0	34.1±6.2	33.3±9.2	47.7±12.6 *
BNP (pg /ml)	131±70	327±115	296±141	623±219 *
TFC (1/kΩ)?	34.6±5.2	38.3±6.4	33.9±10.8	43.8±8.8 *
VI (/1.000/s)	31.6±11.2	31.2 ± 9.7	30.0 ± 13.3	29.2 ± 14.2

Abbreviations as in TABLE 1

*p < 0.05 vs. other groups, ANOVA or χ^2 test

TABLE 3 – Classification of patients according to the aetiology of heart failure

	ISCHAEMIC N = 75	NON ISCHAEMIC N = 45
Age	70±8	69±8
Sex (M / F)	55 / 20	32 / 13
NYHA class	2.4±0.4	2.6±0.5
MAP (mmHg)	88±9	87±8
EF (%)	31.3±6.1	28.7±5.9
LVEDV (ml)	183.8±48.2	190.6±40.3
Functional mitral regurgitation (%)	49 (65%)	27 (60%)
Severe mitral regurgitation (%)	15 (20%)	8 (18%)
PAPs (mmHg)	40.2±12.8	36.9±11.8
BNP (pg /ml)	450±120.6	363±241.9
TFC (1/kΩ?)	39.8 ± 8.0	38.3 ± 10.1
VI (/1.000/s)	32.1 ± 9.2	30.5 ± 11.9

Abbreviations as in TABLE 1

***p < 0.05 vs. other groups, ANOVA or χ^2 test**

TABLE 4 – Classification of patients according to the severity of mitral regurgitation

	Grade 0-1 EROA < 10 mm² N = 62	Grade 2-3 EROA 10-20 mm² N = 35	Grade 3-4 EROA >20 mm² N = 23
Age	69±8	69±11	71±8
Sex (M / F)	47 / 15	25 / 10	17 / 6
NYHA class	2.0 ± 0.4	2.4 ± 0.5	2.9 ± 0.3 *
Ischaemic / Non ischaemic	50 / 12	24 / 11	15 / 8
MAP (mmHg)	90±6	90±10	87±12
EF (%)	32.3±5.2	30.5±6.6	28.3±5.7
LVEDV (ml)	182±46	191±50	189±46
E/E'	10.7±4.8	12.9±6.1	18.2±5.0 *
PAPs (mmHg)	32.4±7,9	38.8±12.7	47.8±13.4
BNP (pg /ml)	231 ± 109	449 ± 207	690 ± 277 *
TFC (1/kΩ)	35.5 ± 6.2	40.3 ± 9.1	44.2 ± 8.5 *
VI (/1.000/s)	32.4 ±10.1	31.5 ± 13.7	29.8 ± 15.4

Abbreviations as in TABLE 1

***p < 0.05 vs other groups, ANOVA or χ^2 test**

Per semplicità abbiamo utilizzato il valore di E/E' come indice numerico di funzione diastolica. Come viene mostrato nelle figure 2a e 2b era presente una significativa relazione tra E/E' e i livelli sia di BNP che di TFC, inoltre anche queste due ultime variabili erano reciprocamente correlate tra loro (figura 3). Una volta confermata la relazione tra le variabili, abbiamo determinato se i valori di BNP e di TFC potevano essere utilizzati per eseguire uno screening preliminare per la diagnosi di disfunzione diastolica.

La figura 4 mostra le curve ROC per il BNP e il TFC nel predire un valore di $E/E' > 15$.

In tutti i 120 pazienti un cut-off predittivo ottimale per il BNP era 350 pg/ml (sensibilità 77%, specificità 75%), mentre il cut-off ottimale per TFC era 35/k Ω (sensibilità 81%, specificità 70%). Un significativo miglioramento del potere diagnostico per disfunzione diastolica si poteva ottenere combinando insieme un livello di BNP > 350 pg/mL con un valore di TFC > 35 /k Ω con un aumento di sensibilità e specificità nel predire un valore di $E/E' > 15$ di 95 e 94% rispettivamente (valore predittivo positivo 88% e valore predittivo negativo di 96%).

Risultati molto simili si ottenevano quando la funzione diastolica era valutata tramite il Doppler pulsato trans mitralico. In questo caso un livello di BNP > 350 pg/mL con un valore di TFC > 35 /k Ω acquista una sensibilità del 89% e una specificità del 94% nel predire un pattern di flusso mitralico e venoso polmonare di tipo restrittivo (valore predittivo positivo 86% e valore predittivo negativo di 93%).

In 23 pazienti sono stati osservati valori discordanti con TFC > 35 /k Ω e BNP > 350 pg/mL o viceversa.

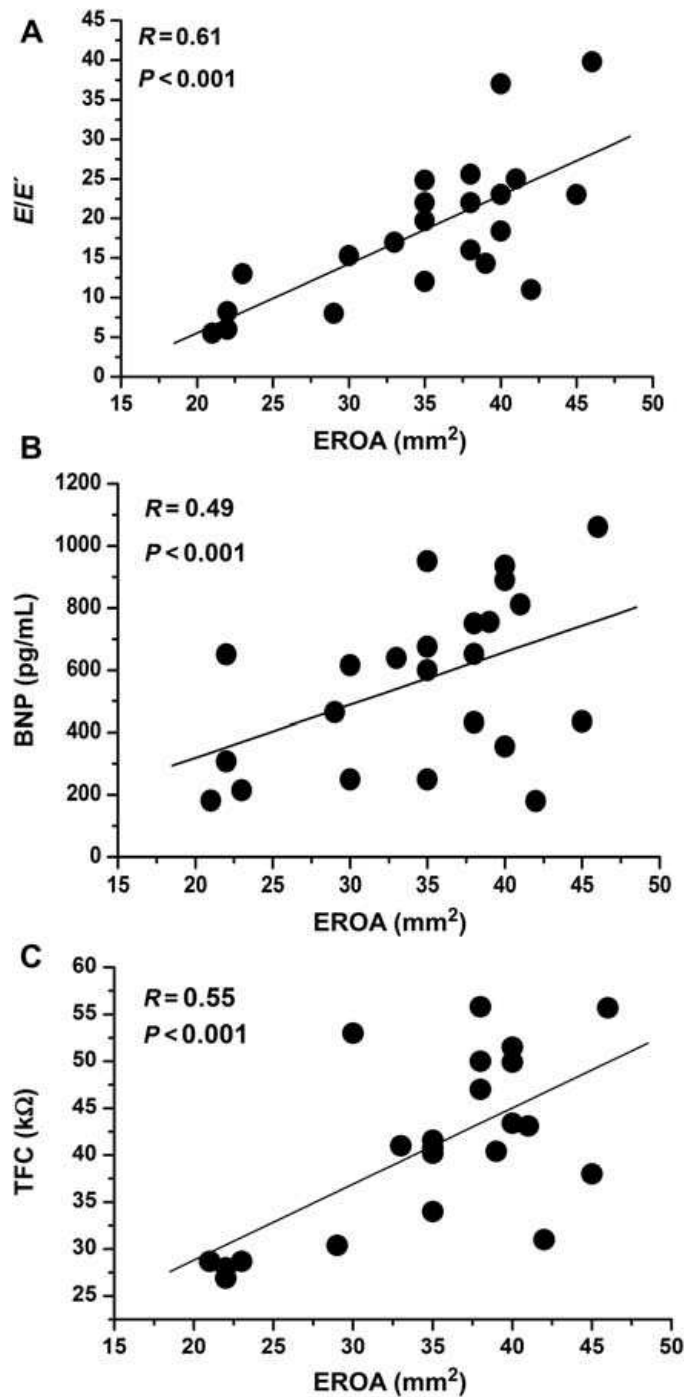


Figure 1 Significant relationship of the effective regurgitant volume (effective regurgitant orifice area assessed by the PISA method) with E/E (A), B-type natriuretic peptide levels (B), and thoracic fluid content value (C) in the subset of 23 patients with moderate-to-severe functional mitral regurgitation.

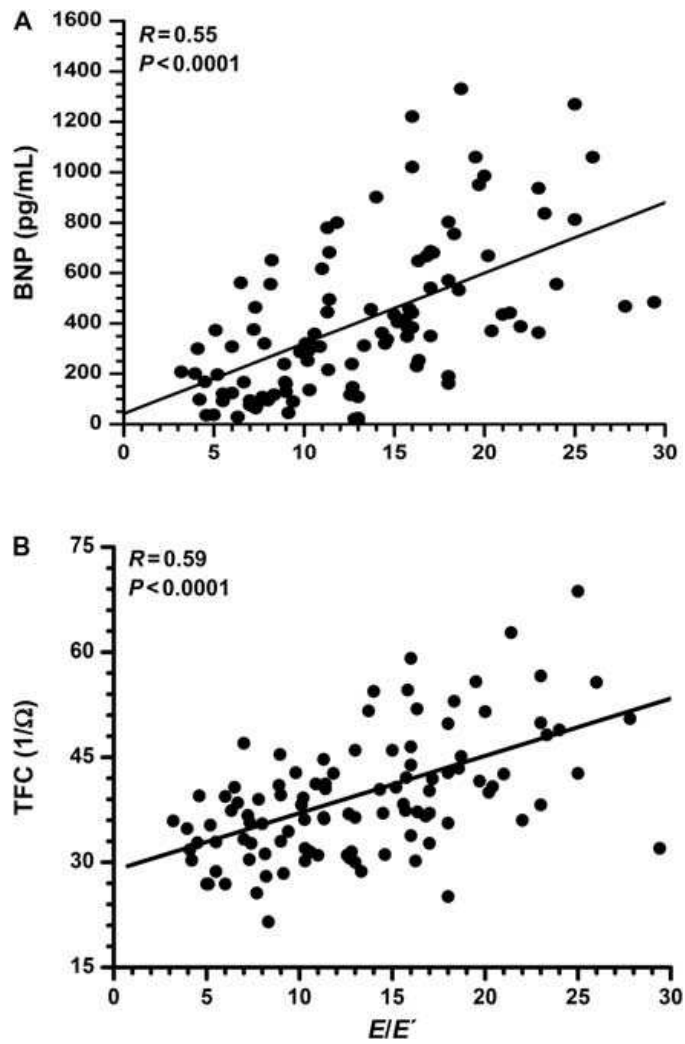


Figure 2 Significant relationship of E/E with B-type natriuretic peptide levels (A) and thoracic fluid content value (B) in the whole population of 120 patients.

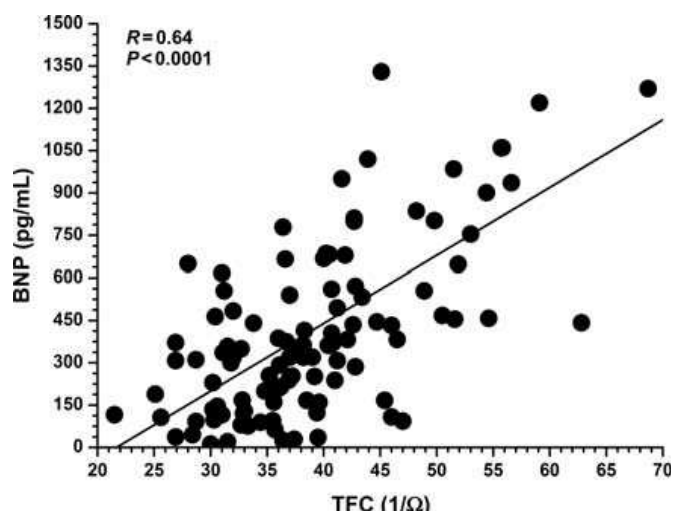


Figure 3 Significant relationship between B-type natriuretic peptide levels and thoracic fluid content values ($R = 0.64$, $P < 0.0001$).

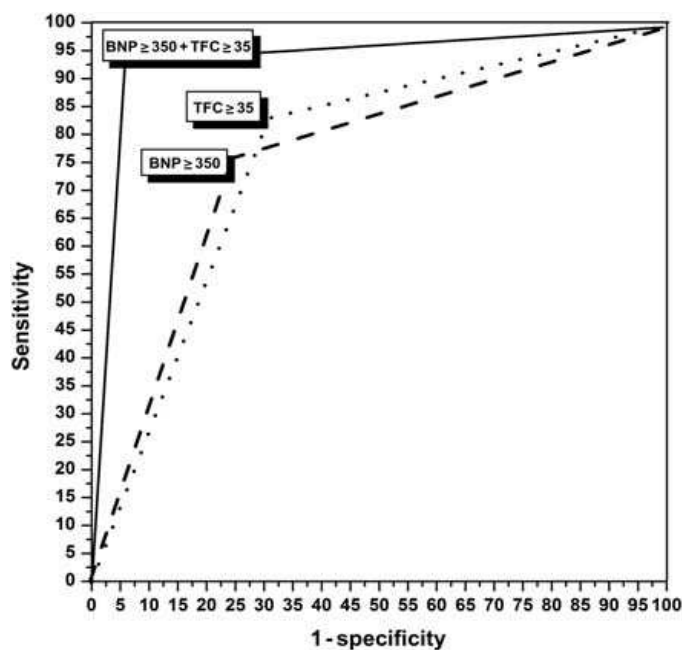


Figure 4 Receiver-operating characteristic curves for the diagnosis of diastolic dysfunction ($E/E > 15$) for B-type natriuretic peptide >350 pg/mL (dashed line), thoracic fluid content >35 kV (dotted line), and for their combination in the same patient (i.e. B-type natriuretic peptide >350 pg/mL and thoracic fluid content >35 kV: continuous line): the latter had higher sensitivity and specificity (area under curve 0.89).

DISCUSSIONE

In questo studio, combinando la valutazione dei livelli di BNP nel siero alla determinazione dell'impedenza transtoracica mediante il monitoraggio emodinamico non invasivo, è stato possibile predire con precisione la presenza di una disfunzione diastolica aggiuntiva in pazienti con scompenso cardiaco sistolico cronico.

La diastole è una fase complessa del ciclo cardiaco ed è una sequenza di eventi intercorrelati influenzati dalle condizioni di carico, le proprietà intrinseche del miocardio e la frequenza cardiaca²⁴⁻²⁶.

Nella storia naturale dello scompenso cardiaco cronico esiste una stretta relazione tra il rimodellamento cardiaco che porta a fibrosi, gli elevati valori di BNP, l'aumento della pressione atriale e della pressione capillare di incuneamento e il deterioramento della fase di diastole²⁷⁻³⁰. E' difficile discernere tra quale di questi fenomeni porti alla cascata di eventi che sfociano nella dispnea, l'affaticamento e il peggioramento dello stato emodinamico. Lo scompenso cardiaco diastolico con funzione sistolica conservata può essere inquadrato come una situazione di prevalente compromissione ventricolare^{24, 25}, ma in un quadro di pre-esistente disfunzione sistolica, un'anomala fase di riempimento diastolico è probabilmente correlata ad una combinazione di degenerazione anatomica ed emodinamica²⁸⁻³⁰ in cui la riduzione della congestione polmonare e la riduzione del carico del ventricolo è spesso associato a un miglioramento della disfunzione diastolica³¹.

L'analisi della diastole per mezzo dell'ecocardiografia, utilizzando sia il Doppler transmitralico e a livello delle vene polmonari che il TDI, è largamente accettato nella pratica clinica^{1,5,16-21}.

Tuttavia tale approccio risulta costoso poiché richiede operatori ben addestrati, una tempistica appropriata e una strumentazione adeguata^{17,22}.

Per queste ragioni l'ecocardiografia non può essere utilizzata come metodica nella gestione routinaria del paziente affetto da scompenso cardiaco^{1,5}.

Nel nostro studio la determinazione del BNP e l'analisi dell'impedenziometria toracica possono efficacemente indicare la presenza di una disfunzione diastolica nella maggior parte dei pazienti ambulatoriali.

In particolare confermiamo l'osservazione precedentemente riportata²³ in pazienti con un rigurgito mitralico rilevante, nei quali è presente una chiara relazione tra EROA e tutti i parametri in studio (E/E', BNP e TFC).

In questi pazienti la presenza di un significativo volume rigurgitante potrebbe aver indotto un ulteriore aumento delle pressioni di riempimento comportando livelli più alti di BNP e di congestione toracica. Quindi nel nostro studio l'utilizzo di due semplici strumenti, non operatore dipendente e relativamente economici, può essere utilizzato per lo screening della disfunzione ventricolare in ambito ambulatoriale.

BIBLIOGRAFIA

1. Metra M, Ponikowski P, Dickstein K, McMurray JJ, Gavazzi A, Bergh CH, Fraser AG, Jaarsma T, Pitsis A, Mohacsi P, Böhm M, Anker S, Dargie H, Brutsaert D, Komajda M, for the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Advanced chronic heart failure: A position statement from the Study Group on Advanced Heart Failure of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2007; 9: 684-94.
2. Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, Benjamin EJ, Kupka MJ, Ho KK, Murabito JM, Vasan RS. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347: 1397-1402.
3. Rihal CS, Nishimura RA, Hatle LK, Bailey KR, Tajik AJ. Systolic and diastolic dysfunction in patients with clinical diagnosis of dilated cardiomyopathy: relation to symptoms and prognosis. *Circulation* 1994; 90: 2772-2779.
4. Capomolla S, Ceresa M, Pinna GD, Maestri R, La Rovere MT, Febo O, Rossi A, Paganini V, Caporotondi A, Guazzotti G, Gnemmi M, Mortara A, Cobelli F. Echo-Doppler and clinical evaluation to define hemodynamic profile in patients with chronic heart failure: accuracy and influence on therapeutic management. *Eur J Heart Fail* 2005; 7: 624-630
5. Faris R, Coats AJ, Henein MY. Echocardiography-derived variables predict outcome in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy with or without a restrictive filling pattern. *Am Heart J* 2002;144: 343-50.
6. Jourdain P, Funck F, Bellorini M, Guillard N, Loiret J, Thebault B, Desnos M, Duboc D. Bedside B-type natriuretic peptide and functional capacity in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2003; 5: 155 -60.
7. Yu CM, Sanderson JE. Plasma brain natriuretic peptide—an independent predictor of cardiovascular mortality in acute heart failure. *Eur J Heart Fail* 1999; 1:59 -65.
8. Mak GS, DeMaria A, Clopton P, Maisel AS, Utility of B-natriuretic peptide in the evaluation of left ventricular diastolic function: Comparison with tissue Doppler imaging recordings. *Am Heart J* 2004;148:895-902
9. Scardovi AB, Coletta C, Aspromonte N, Perna S, Greggi M, D'Errigo P, Sestili A, Ceci V. Brain natriuretic peptide plasma level is a reliable indicator of advanced diastolic dysfunction in patients with chronic heart failure *Eur J Echocardiography* (2007) 8, 30-36
10. Grewal J, McKelvie R, Lonn E, Tait P, Carlsson J, Gianni M, Jarnert C, Persson H. BNP and NT-proBNP predict echocardiographic severity of diastolic dysfunction *European Journal of Heart Failure* 2008; 10: 252-259.
11. Greenberg BH, Hermann DD, Pranulis MF, Lazio L, Cloutier D. Reproducibility of impedance cardiography hemodynamic measures in clinical stable heart failure patients. *Congest Heart Fail* 2000;6: 74-80.
12. Packer M, Abraham WT, Mehra MR, Yancy CW, Lawless CE, Mitchell JE, Smart FW, Bijou R, O'Connor CM, Massie BM, Pina IL, Greenberg BH, Young JB, Fishbein DP, Hauptman PJ, Bourge RC, Strobeck JE, Murali S,

Schocken D, Teerlink JR, Levy WC, Trupp RJ, Silver MA, for the Prospective Evaluation and Identification of Cardiac Decompensation by ICG Test (PREDICT) Study Investigators and Coordinators. Utility of impedance cardiography for the identification of short term risk of clinical decompensation in stable patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 2245–2252.

13. Sandeep A, Kamath SA, Drazner MH, Tasissa G, Rogers JG, Stevenson LW, Yancy CW. Correlation of impedance cardiography with invasive hemodynamic measurements in patients with advanced heart failure: The BioImpedance CardioGraphy (BIG) substudy of the Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness (ESCAPE) Trial. *Am Heart J* 2009;158:217-23.

14. Barcarse E, Kazanegra R, Chen A, Chiu A, Clopton P, Maisel A. Combination of B-type natriuretic peptide levels and non-invasive hemodynamic parameters in diagnosing congestive heart failure in the emergency department. *Congest Heart Fail* 2004; 10:171-6.

15. Enriquez-Sarano M, Tribouilloy C. Quantitation of mitral regurgitation: rationale, approach, and interpretation in clinical practice. *Heart* 2002; 88(suppl 4): 1–3.

16. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. *Eur Heart J* 2008; 29: 2388–2442

17. Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, Marino P, Smiseth OA, De Keulenaer G, Leite-Moreira AF, Borbély A, Edes I, Handoko ML, Heymans S, Pezzali N, Pieske B, Dickstein K, Fraser AG, Brutsaert DL. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28:2539–50.

18. Sohn DW, Chai IH, Lee DJ, Kim HC, Kim HS, Oh BH, Lee MM, Park YB, Choi YS, Seo JD, Lee YW. Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 474–80.

19. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quinones MA. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1527–33.

20. Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, Miller FA, Oh JK, Redfield MM, Tajik AJ. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: a comparative simultaneous Doppler-catheterization study. *Circulation* 2000;102: 1788–94.

21. Dokainish H, Zoghbi WA, Lakkis NM, Al-Bakshy F, Dhir M, Quinones MA, Nagueh SF. Optimal noninvasive assessment of left ventricular filling

- pressures: a comparison of tissue Doppler echocardiography and B-type natriuretic peptide in patients with pulmonary artery catheters. *Circulation*. 2004; 109: 2432–2439.
22. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, Waggoner AD, Flachskampf FA. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2009; 22: 107-33
 23. Bruch C, Stypmann J, Gradaus R, Breithardt G, Wichter T. Usefulness of tissue Doppler imaging for estimation of filling pressures in patients with primary or secondary pure mitral regurgitation. *Am J Cardiol* 2004; 93: 324–8
 24. Little WC, Downes TR. Clinical evaluation of left ventricular diastolic performance. *Prog Cardiovasc Dis* 1990; 32: 273-290
 25. Lisauskas JB, Singh J, Bowman AW, Kovacs SJ. Chamber properties from transmitral flow: prediction of average and passive left ventricular diastolic stiffness. *J Appl Physiol* 2001; 91: 154–162.
 26. Garcia MJ, Firstenberg MS, Greenberg NL, Smedira N, Rodriguez L, Prior D, Thomas JD. Estimation of left ventricular operating stiffness from Doppler early filling deceleration time in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001; 280: H554-H561
 27. Konstam MA, Udelson JE, Anand IS, Cohn JN. Ventricular remodeling in heart failure: a credible surrogate endpoint. *J Card Fail* 2003; 9: 350–53.
 28. Ohno M, Cheng CP, Little WC. Mechanism of altered patterns of left ventricular filling during the development of congestive heart failure. *Circulation* 1994;89:2241–50.
 29. Yu CM, Sanderson JE, Shum IO, Chan S, Yeung LY, Hung YT, Cockram CS, Woo KS. Diastolic dysfunction and natriuretic peptides in systolic heart failure. *Eur Heart J* 1996; 17: 1694–1702.
 30. Rossi A, Cicoria M, Golia G, Zanolla L, Franceschini L, Marino P, Graziani M, Zardini P. Amino-terminal propeptide of type III procollagen is associated with restrictive mitral filling pattern in patients with dilated cardiomyopathy: a possible link between diastolic dysfunction and prognosis. *Heart* 2004;90:650–654
 31. Capomolla S, Pozzoli M, Opasich C, Febo O, Riccardi G, Salvucci F, Maestri R, Sisti M, Cobelli F, Tavazzi L. Dobutamine and nitroprusside infusion in patients with severe congestive heart failure: hemodynamic improvement by discordant effects on mitral regurgitation, left atrial function, and ventricular function. *Am Heart J*. 1997; 134: 1089-1098.

2.3

UTILIZZO DELL'ECOGRAFIA TORACICA NELLA VALUTAZIONE DEL PAZIENTE CON SCOMPENSO CARDIACO

Abbiamo descritto nelle sezioni precedenti come l'utilizzo dell'ecocardiografia, l'impedenziometria toracica e il dosaggio dei livelli di BNP possa guidarci nel percorso gestionale del paziente con scompenso cardiaco, vogliamo ora descrivere l'utilità di una nuova metodica recentemente introdotta per la valutazione emodinamica non invasiva del paziente: **l'ecografia del torace.**

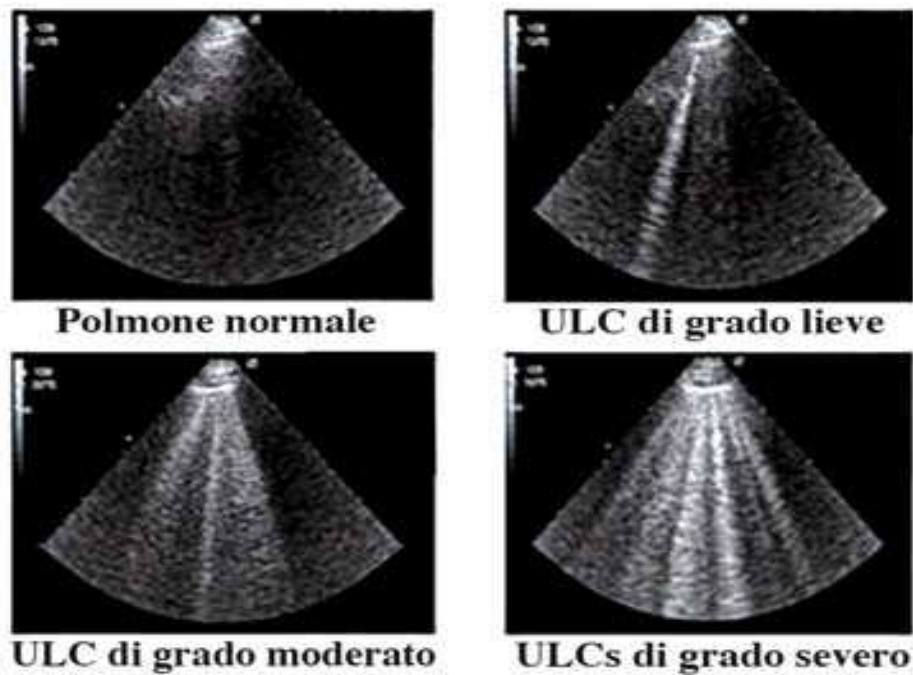
Questa metodica consente una rapida diagnosi e quantificazione dell'acqua polmonare extravascolare sotto forma di comete ultrasoniche polmonari (ULC, ultrasound lung comets) ¹.

Il polmone normale dà un'immagine ecografica caratteristica, in cui è ben visibile la linea pleurica, il cui spessore, anche in condizioni normali, è sufficiente a creare una differenza di impedenza acustica tale da consentire la riflessione del fascio di ultrasuoni. Essa rappresenta l'apposizione della pleura parietale con quella viscerale e costituisce un repere primario in ecografia toracica. Generalmente le due componenti, parietale e viscerale, non sono distinguibili, essendo lo spazio pleurico interposto ampiamente al di sotto del limite di risoluzione ecografico. Al di sotto della linea pleurica si riconoscono delle linee orizzontali, le linee A, le quali rappresentano i riverberi della linea pleurica stessa.

Quando si verifica un aumento delle pressioni di riempimento del ventricolo sinistro, con conseguente aumento della pressione a livello del circolo polmonare e, in accordo con la legge di Starling, stravasamento di liquido a livello dell'interstizio e degli alveoli, lo spessore dei setti interlobulari subpleurici, normalmente al di sotto della risoluzione del fascio ultrasonoro, aumenta e si crea una differenza di impedenza acustica tale da riflettere il fascio ultrasonoro e generare un primo eco immediatamente sotto la pleura. La formazione completa delle comete, coinvolge però un altro fenomeno fisico: la riverberazione. Quando il fascio ultrasonoro viene riflesso da un'interfaccia e ritorna al trasduttore, il trasduttore stesso può funzionare come seconda superficie riflettente: in questo caso gli ultrasuoni di ritorno vengono nuovamente riflessi, colpiscono ancora l'interfaccia e ritornano al trasduttore. Pertanto la stessa scarica di ultrasuoni produce un altro segnale, situato ad una distanza dal trasduttore che è due volte quella percorsa dagli echi originali. L'iniziale riflessione del fascio ultrasonoro crea il fenomeno di riverberazione: l'intervallo di tempo fra ogni riverbero viene interpretato come una distanza, in modo che si generino una serie di pseudo-interfacce molto ravvicinate fra loro che nell'insieme determinano la tipica immagine a cometa.

Ne consegue che, all'ecografia del torace, il polmone normale è "nero", quello con acqua interstiziale è bianco e nero (dove il bianco sono le comete) e quello con acqua anche a livello alveolare è bianco (v. Figura 1).

Figura 1 Come appaiono le comete ultrasoniche polmonari (ULC). Da "Le comete ultrasoniche polmonari: un nuovo segno ecografico di acqua extravascolare polmonare" G. Soldati, L. Gargani, E. Picano.



Diversi studi hanno dimostrato come il numero di comete ultrasoniche polmonari correli con la pressione di incuneamento dei capillari polmonari misurata invasivamente.² Inoltre, all'ecocardiografia, l'aumento delle comete ultrasoniche polmonari è correlato alla riduzione della frazione di eiezione e, per ogni livello di disfunzione sistolica, alla gravità della disfunzione diastolica.³ Le comete ultrasoniche polmonari sono presenti anche in alcune condizioni cliniche non cardiache, per la maggior parte di origine polmonare: le interstiziopatie diffuse con deposizione di tessuto collagene possono dar luogo a comete diffuse bilateralmente, condizioni infiammatorie come polmoniti o broncopolmoniti possono generare comete localizzate alle zone interessate, l'edema

infiammatorio diffuso, quale si realizza nell'ARDS, è causa di comparsa di comete.

La diagnosi differenziale fra comete cardiogene e comete pneumogene può essere effettuata valutandone il diverso comportamento dopo somministrazione di un diuretico dell'ansa, come la furosemide.

Altre metodiche non invasive che consentono di valutare l'acqua polmonare extravascolare sono la TAC, la risonanza magnetica e la tomografia ad emissione di positroni (PET), le quali sono però difficilmente impiegabili nella gestione dei pazienti con aggravamento acuto del quadro clinico. Presentano costi elevati e prevedono l'esposizione a dosi notevoli di radiazioni ionizzanti. Inoltre, con l'eccezione della tomografia ad emissione di positroni (PET), non valutano l'acqua extravascolare polmonare in quanto tale, ma il contenuto totale di acqua, vascolare ed extravascolare. Ne deriva che, se il volume di sangue polmonare non è costante, i dati ottenuti con tali metodiche non sono più interpretabili.

L'obiettivo principale dello studio è stato quello di valutare, nei pazienti affetti da scompenso cardiaco con disfunzione sistolica ventricolare sinistra ($FE < 40\%$), la correlazione tra il numero di comete ultrasoniche polmonari, il contenuto fluido toracico rilevato attraverso l'impedenziometria toracica, i parametri ecocardiografici di funzione diastolica ventricolare sinistra e pressione arteriosa polmonare sistolica ed i valori di BNP, come espressioni delle pressioni di riempimento ventricolare.

In un sottogruppo di pazienti con segni di congestione è stato inoltre valutato l'effetto del potenziamento della terapia diuretica sulle singole variabili.

Infine sono stati considerati il tempo di esecuzione di ogni singolo esame ed il livello di expertise necessario all'esecuzione dello stesso ed all'interpretazione dei dati che ne derivano

METODI

Sono stati valutati 32 pazienti, età 69 ± 10 anni, prevalentemente di sesso maschile, affetti da scompenso cardiaco con disfunzione sistolica ventricolare sinistra (classe NYHA di appartenenza 2.4 ± 0.7 , FE 31 ± 7 %), nella maggior parte dei casi post-ischemica (72%). Tutti i pazienti erano trattati secondo le raccomandazioni delle Linee Guida della Società Europea di Cardiologia.

Le principali caratteristiche della popolazione e la terapia in atto sono indicate nella tabella 1.

Tabella 1 Caratteristiche della popolazione di pazienti

N	32
ETA'	69 \pm 10
SESSO	M 91%; F 9%
CARDIOPATIA ISCHEMICA	72%
CARDIOPATIA NON ISCHEMICA	28%
CLASSE NYHA I	12%
CLASSE NYHA II	41%
CLASSE NYHA III	28%
CLASSE NYHA IV	19%
FE (%)	31 \pm 7
PAS (mmHg)	116 \pm 17
PAD (mmHg)	70 \pm 10
FC (bpm)	65 \pm 13
TERAPIA	
ACE inibitore o sartanico	81%
β-bloccante	84%
Diuretico	87%
Stimolazione biventricolare	56%
ICD	62%

LEGENDA: FE (Frazione di Eiezione); PAS (Pressione Arteriosa Sistolica); PAD (Pressione Arteriosa Diastolica); FC (Frequenza Cardiaca); ICD (Defibrillatore Impiantabile)

I pazienti venivano reclutati tra coloro che afferivano al reparto di Cardiologia, a seguito di un aggravamento acuto del quadro clinico tale da necessitare un ricovero ospedaliero, o tra coloro che afferivano al Day-Hospital terapeutico per lo scompenso cardiaco.

12 pazienti erano in condizioni di stabilità clinica, 20 presentavano un aggravamento acuto del quadro clinico con segni di congestione. Di questi ultimi 8 sono stati rivalutati dopo potenziamento della terapia diuretica.

Tutti venivano sottoposti ad una valutazione clinica ed ai seguenti esami strumentali: ecocardiogramma colorDoppler, dosaggio del BNP, impedenziometria toracica ed ecografia del torace.

Sono stati esclusi i pazienti che presentassero qualsiasi condizione che potesse interferire con la valutazione ecografica cardiaca e polmonare, la valutazione del BNP e dell'impedenza toracica: peso corporeo < 50 Kg o > 120 Kg, fibrillazione atriale, insufficienza aortica moderata o severa, versamento pericardico, versamento pleurico, BPCO severa, IRC severa (clearance creatinina < 25 mL/min).

Inoltre, unicamente ai fini di poter valutare la correlazione tra i parametri rilevati attraverso l'impedenziometria toracica ed i parametri ecocardiografici di funzione diastolica ventricolare sinistra, sono stati esclusi i pazienti che erano stati sottoposti ad intervento di plastica o sostituzione valvolare mitralica.

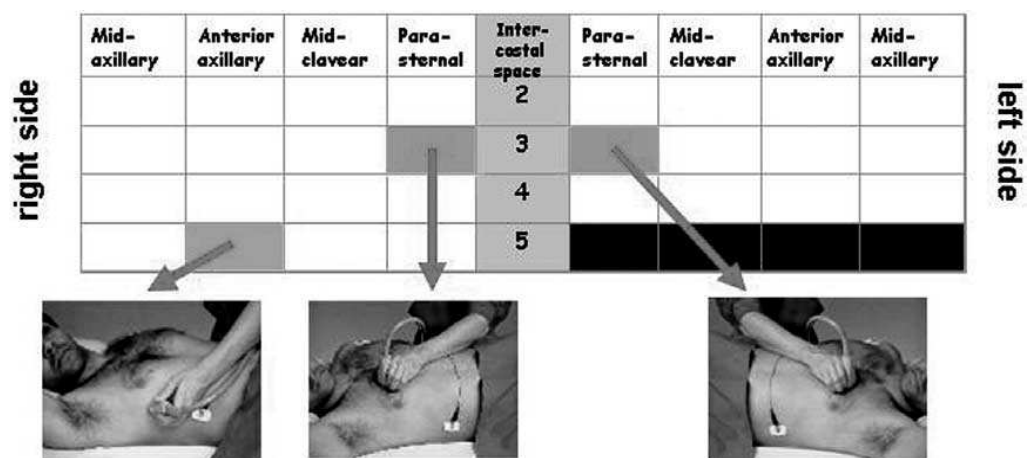
Abbiamo già descritto nelle sezioni precedenti le metodiche utilizzate quali l'ecocardiografia, l'impedenziometria toracica e il dosaggio dei livelli di BNP pertanto mi limiterò quindi a descrivere più dettagliatamente l'ecografia polmonare

L'ecografia polmonare è stata eseguita con un apparecchio Vivid (GE) con sonda da 3,75 MH, analizzando lungo la linea parasternale, emiclaveare, ascellare anteriore e ascellare media, dal 2° al 4° spazio intercostale sull'emitorace sinistro e dal 2° al 5° spazio intercostale sull'emitorace destro, per un totale di 28 punti di

scansione, secondo lo schema utilizzato dal gruppo di Picano, illustrato in Figura 2.

In ogni punto di scansione è stato contato il numero di comete polmonari, per poi sommare tutti i valori, ottenendo un punteggio equivalente al numero di comete totali.

Figura 2 Schema per la determinazione delle comete polmonari



Comet score : overall number of the ultrasound lung comets

Una cometa polmonare, per poter essere considerata tale, doveva possedere le seguenti caratteristiche: una banda verticale iperecogena, ad origine dalla linea pleurica, che si muove con gli atti respiratori.

Nella refertazione le comete sono state considerate "assenti" se inferiori a 5 nel totale degli spazi valutati (qualche cometa si osserva fisiologicamente, soprattutto negli spazi intercostali più bassi, dovute a microatelectasie fisiologiche), "lievi" tra 5 e 15, "moderate" tra 16 e 30, e "gravi" quando >30 .

FASI DELLO STUDIO

- I. Verifica della correlazione tra il numero di comete ultrasoniche polmonari, il contenuto fluido toracico rilevato attraverso l'impedenziometria toracica, i parametri ecocardiografici di funzione diastolica ventricolare sinistra e di pressione arteriosa polmonare sistolica ed i valori di BNP, come espressioni delle pressioni di riempimento ventricolare.

Tutti i pazienti, dopo essere stati valutati dal punto di vista clinico (sintomi e segni, classe NYHA, peso corporeo, pressione arteriosa, frequenza cardiaca), venivano sottoposti, entro 24 h, ad ecocardiogrammacolorDoppler, dosaggio del BNP, impedenziometria toracica ed ecografia del torace. Le variabili ecocardiografiche misurate erano:

- diametri telediastolico (LVDD) e telesistolico (LVSD) del ventricolo sinistro
- volumi telediastolico (LVDV) e telesistolico (LVSV) del ventricolo sinistro
- frazione di eiezione ventricolare sinistra (FE)
- pressione arteriosa polmonare sistolica (PAPs)
- tempo di rilasciamento isovolumetrico (IVRT)
- velocità di picco dell'onda E (Peak E), velocità di picco dell'onda A (Peak A) del flusso mitralico
- tempo di decelerazione dell'onda E (DT)
- rapporto E/A
- flusso venoso polmonare
- rapporto E/E'

Sulla base della stima della pressione atriale sinistra, ottenuta attraverso una valutazione integrata dello studio Doppler del flusso

transmitralico, del flusso polmonare e del TDI dell'anulus mitralico, veniva quindi definito il grado di disfunzione diastolica.

La variabile valutata attraverso l'impedenziometria toracica era il TFC (Thoracic Fluid Content).

La variabile valutata attraverso l'ecografia polmonare era il Comet Score, ovvero il numero complessivo di comete ultrasoniche polmonari (ULC).

II. Effetto del potenziamento della terapia diuretica sulle singole variabili

In un sottogruppo di pazienti con segni di congestione è stata inoltre valutato l'effetto del potenziamento della terapia diuretica sulle singole variabili.

III. Valutazione del tempo di esecuzione di ogni singolo esame e del livello di expertise necessario all'esecuzione dello stesso ed all'interpretazione dei dati che ne derivano.

ANALISI STATISTICA

L'analisi statistica è stata effettuata utilizzando il software SPSS versione 13.0. Tutti i dati sono stati espressi come media \pm deviazione standard. La correlazione esistente tra le diverse variabili quantitative misurate, è stata valutata mediante regressione lineare (secondo il metodo dei minimi quadrati), calcolando il coefficiente di correlazione lineare di Bravais-Pearson r^2 ed il valore di p. L'analisi di varianza (ANOVA) è stata utilizzata per valutare le differenze dei dati misurati nei vari gruppi di pazienti. Un valore di $p < 0,05$ è stato considerato statisticamente significativo.

RISULTATI

I. Verifica della correlazione tra il numero di comete ultrasoniche polmonari, i parametri ecocardiografici di funzione diastolica ventricolare sinistra e di pressione arteriosa polmonare sistolica, i livelli di BNP ed il contenuto fluido toracico rilevato attraverso impedenziometria toracica. Tali parametri sono stati considerati espressione delle pressioni di riempimento ventricolare sinistro. Si osserva una buona correlazione ($p < 0.05$) tra comete polmonari ed E/E', PAPs, BNP e TFC (v. Figura 3).

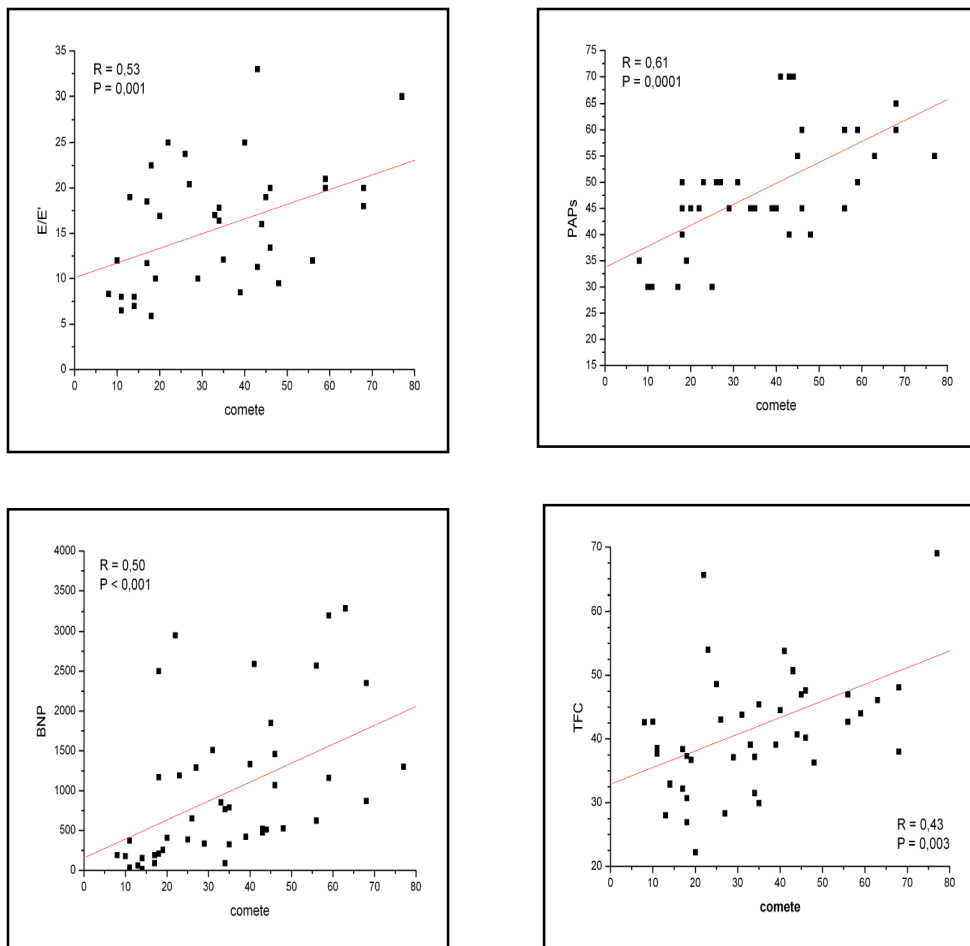
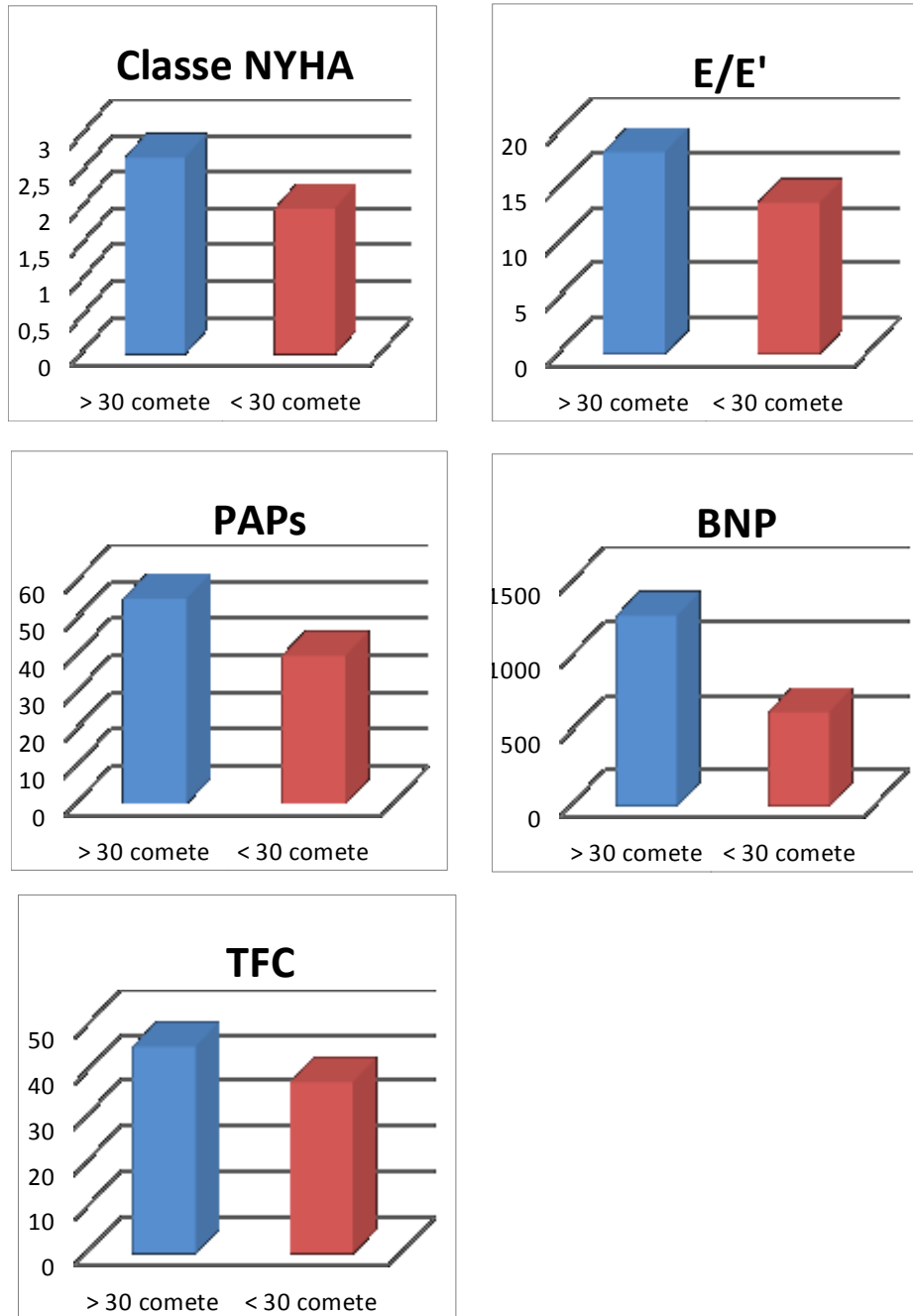


Figura 3 Correlazione tra comete ultrasoniche polmonari ed E/E', PAPs, BNP e TFC

I pazienti con un numero di comete > 30, rispetto a quelli con un numero di comete < 30, presentavano (v. Figura 4):

- classe NYHA superiore (2.8 ± 0.6 versus 2 ± 0.6 , $p < 0.05$)
- valori di E/E' indicativi di elevate pressioni di riempimento (18 ± 6 versus 13 ± 6 , $p < 0.05$)
- ipertensione polmonare moderato-severa (55 ± 12 versus 40 ± 8 , $p < 0.05$)
- elevati livelli plasmatici di BNP (1277 ± 901 versus 631 ± 800 , $p < 0.05$)
- TFC medio > 40/kkΩ (46 ± 11 versus 38 ± 10 , $p < 0.05$)

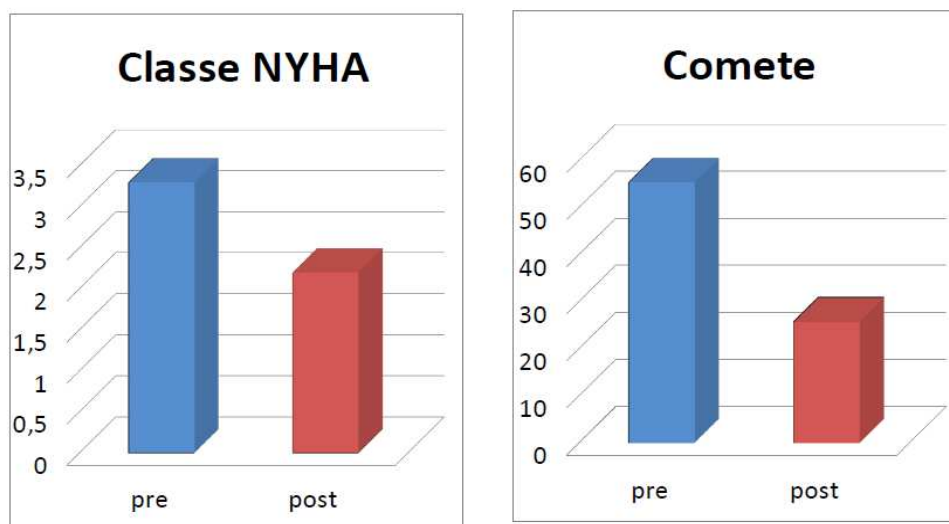
Figura 4 Confronto tra pazienti con ULC > 30 e pazienti con ULC < 30

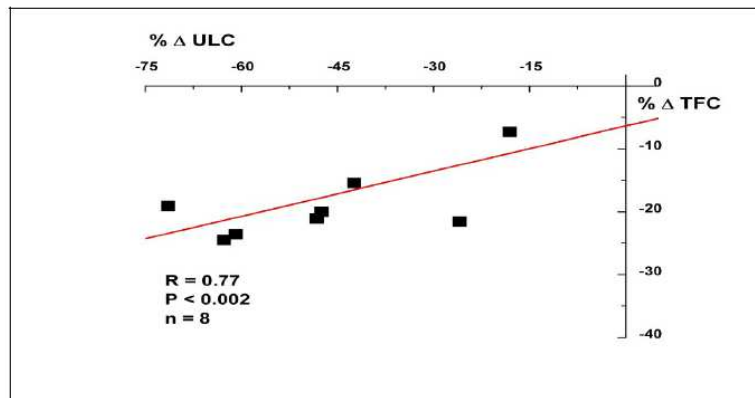
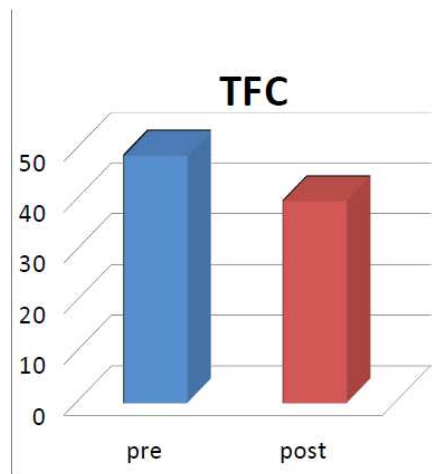
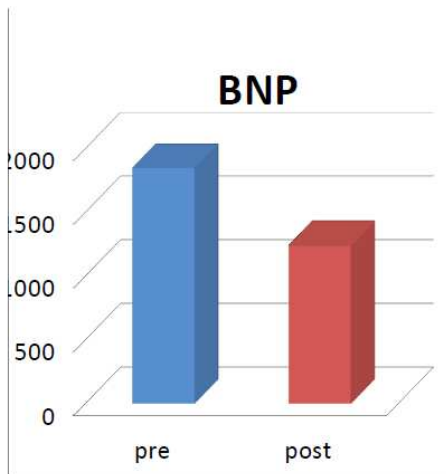
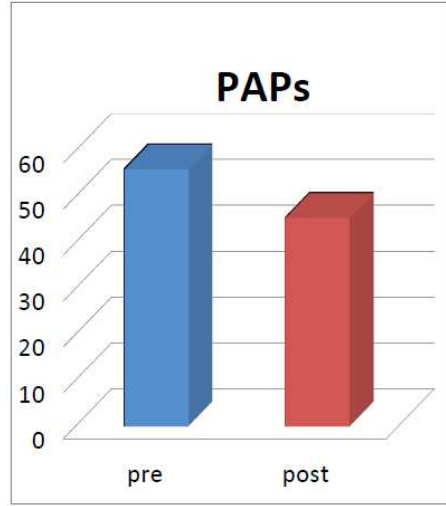
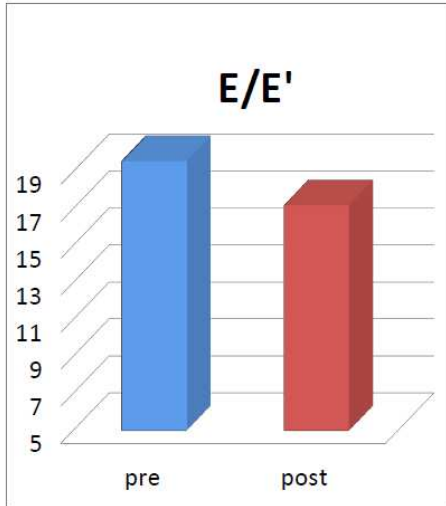


II. Effetto del potenziamento della terapia diuretica sulle singole variabili

Nel sottogruppo di 8 pazienti con sintomi e segni di congestione la terapia diuretica riduceva consensualmente tutte le variabili in modo statisticamente significativa ($p < 0.05$), tranne E/E' (v. Figura 5).

Figura 5 Effetto del potenziamento della terapia diuretica sulle singole variabili





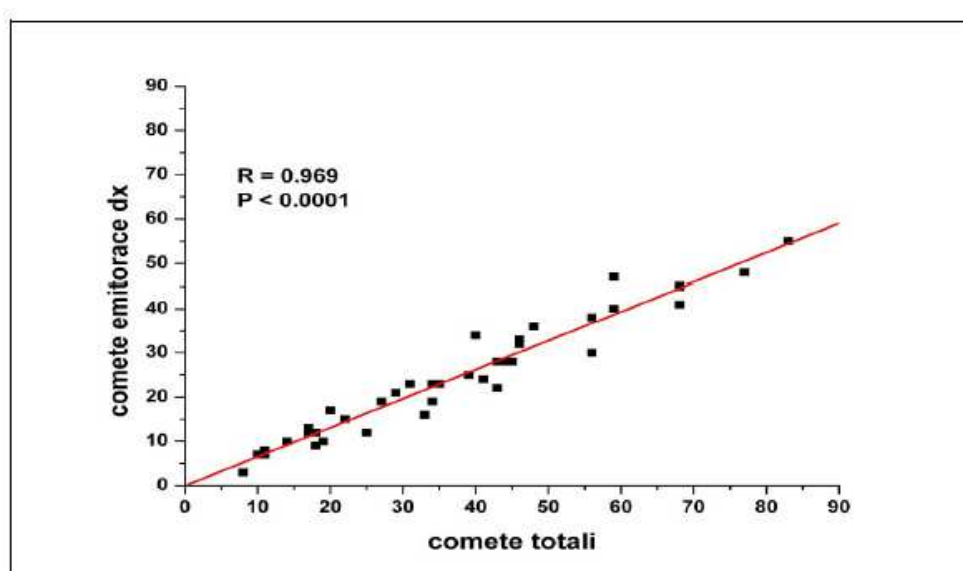
III. Valutazione del tempo di esecuzione di ogni singolo esame, del livello di expertise necessario all'esecuzione dello stesso ed all'interpretazione dei dati ottenuti.

Il tempo di esecuzione era di circa 15 minuti per ciascuna metodica. Il dosaggio del BNP e la determinazione del contenuto fluido toracico non richiedono alcuna particolare competenza e possono essere effettuati anche da personale infermieristico. Differente è il livello di expertise necessario all'esecuzione e, soprattutto, all'interpretazione dei dati che derivano dall'ecocardiogramma color Doppler. L'ecografia toracica, con la determinazione delle comete ultrasoniche polmonari, si colloca in una posizione intermedia, in quanto a differenza dell'ecocardiogramma color Doppler la curva di apprendimento è estremamente breve e la possibilità di esecuzione dell'esame non dipende dalla finestra acustica del paziente.

Tuttavia quest'ultima metodica, soprattutto nei pazienti che presentano un numero elevato di comete polmonari, può richiedere anche oltre 15 minuti.

Al fine di limitare il tempo necessario per la sua esecuzione può essere valutato il solo emitorace destro. Abbiamo infatti osservato un'ottima correlazione tra il numero di comete totali ed il numero di comete a livello del solo emitorace destro ($p < 0.05$) (v. Figura 6).

Figura 6 Correlazione tra comete totali e comete del solo emitorace destro



DISCUSSIONE

Negli ultimi vent'anni, l'introduzione e l'utilizzo, nella gestione terapeutica dei pazienti affetti da scompenso cardiaco cronico, di farmaci quali ACE-inibitori, sartani, β -bloccanti ed anti-aldosteronici e di device per la prevenzione della morte cardiaca improvvisa e per la resincronizzazione cardiaca hanno consentito di ridurre in maniera significativa la morbilità e la mortalità ad esso associate. Tuttavia, nonostante ciò, nei paesi industrializzati, lo scompenso cardiaco costituisce un importante problema di sanità pubblica, innanzitutto per i costi legati all'ospedalizzazione dei pazienti in occasione di episodi di aggravamento acuto del quadro clinico. Oltre il 90% delle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco sono dovute allo sviluppo di sintomi e segni di congestione, polmonare e venosa sistemica.^{4,5,6}

L'utilizzo, ad oggi ancora sperimentale, di sistemi di monitoraggio emodinamico continuo mediante sensori di pressione posizionati a livello del tratto di efflusso ventricolare destro o a livello dell'albero polmonare, ha consentito di osservare come l'aumento delle pressioni di riempimento preceda il sovraccarico di volume che porta all'aggravamento acuto del quadro clinico nello scompenso sistolico e nello scompenso diastolico^{7,8,9,10}.

Al fine di ridurre la frequenza e la severità degli episodi di peggioramento acuto, sono stati proposti diversi programmi per la gestione dei pazienti affetti da scompenso cardiaco cronico, i quali dovrebbero essere strettamente monitorati in modo tale da identificare il più precocemente possibile, prima della comparsa di

sintomi e segni di congestione, un eventuale sovraccarico di volume e modificare la terapia. Ciò consentirebbe di migliorare la qualità di vita dei pazienti e di ridurre le ospedalizzazioni e la mortalità per scompenso.¹¹

Non sempre tuttavia la sola valutazione clinica risulta adeguata ai fini della gestione terapeutica. Spesso porta a sottostimare l'entità del grado di congestione.¹²

Non è infrequente che, pur a fronte di una significativa alterazione dello stato emodinamico, i sintomi ed i segni siano scarsi. La maggior parte dei pazienti sintomatici per dispnea da sforzo non presenta segni di stasi all'auscultazione polmonare anche in presenza di elevate pressioni a livello del piccolo circolo, poiché l'aumentato drenaggio linfatico è in grado di rimuovere i fluidi dallo spazio alveolare, ma non dallo spazio interstiziale; ne consegue una riduzione della compliance polmonare e della diffusione dei gas che giustificano la dispnea. In uno studio storico del 1989 di L.W. Stevenson, la presenza di segni di stasi all'auscultazione polmonare consentiva di identificare solo il 19% dei pazienti con PCWP > 22 mm Hg al cateterismo destro. Nello stesso studio, anche valutando la presenza di edemi declivi e/o turgore giugulare, nel 42% dei pazienti con PCWP > 22 mm Hg non veniva identificata, attraverso il solo esame obiettivo, la presenza di elevate pressioni di riempimento.¹³ Spesso i sintomi ed i segni che conducono all'ospedalizzazione si sviluppano tardivamente: in uno studio mediamente la dispnea compariva tre giorni prima del ricovero.¹⁴ Molti dei sintomi e dei segni dello scompenso cardiaco sono aspecifici e possono essere difficili da riconoscere e da interpretare soprattutto in pazienti di età avanzata, sesso femminile, ed obesi.

Inoltre, è opinione comune che, anche a causa dello sviluppo delle tecnologie (es. ecocardiografia), i medici appartenenti alle nuove generazioni siano sempre meno abili nell'esecuzione dell'esame obiettivo.^{15, 16}

Pertanto, anche pazienti che appaiono in condizioni cliniche stabili possono presentare segni di progressione della patologia.

Accanto alla valutazione clinica, nella gestione dei pazienti affetti da scompenso cardiaco cronico, risulta quindi estremamente utile la valutazione dello stato emodinamico.

La valutazione della PCWP mediante cateterismo delle sezioni cardiache destre non è raccomandata nello scompenso cardiaco, se non in casi accuratamente selezionati.^{17,18}

Da qui la necessità di sviluppare metodiche che consentano di ottenere una valutazione emodinamica non invasiva che risulti affidabile e possa essere di aiuto allo specialista nella comune pratica clinica, in particolare in un contesto ambulatoriale.

La valutazione ecocardiografica della funzione sistolica e diastolica del ventricolo sinistro e la stima della pressione arteriosa sistolica polmonare sono fondamentali nei pazienti affetti da scompenso cardiaco, per la diagnosi, la stratificazione prognostica e la gestione terapeutica. Tuttavia l'ecocardiogramma color Doppler non è un esame di così facile accesso per i pazienti affetti da scompenso cardiaco, come ci si potrebbe immaginare, poiché la sua esecuzione richiede una strumentazione adeguata, personale competente in termini di capacità tecnica ed interpretativa e tempo. Nello studio TEMISTOCLE solo il 54.8% dei pazienti affetti da scompenso cardiaco ricoverati in reparti di medicina interna veniva sottoposto ad un ecocardiogramma color Doppler per la valutazione della funzione sistolica ventricolare sinistra.¹⁹

Inoltre, nonostante in molti studi il rapporto E/E' abbia mostrato buona correlazione con le pressioni di riempimento misurate invasivamente^{20,21,22}, in pazienti con un aggravamento acuto del quadro clinico che presentino una severa disfunzione cardiaca (FE < 30%), elevati volumi ed abbiano impiantato un sistema di CRT, tale rapporto, da solo, può non essere del tutto attendibile.²³ Ciò potrebbe essere in parte dovuto al fatto che, negli stadi più avanzati dello scompenso, quando il ventricolo sinistro è particolarmente dilatato e fibrotico, la disfunzione diastolica diventa irreversibile, indipendente dal carico, il che rende il rapporto E/E' inadeguato a stimare le pressioni di riempimento.

Negli ultimi anni è stato proposto, sempre ai fini di una valutazione non invasiva dello stato emodinamico, il dosaggio dei livelli plasmatici del BNP (Brain Natriuretic Peptide). Questi ultimi identificano la presenza di elevate pressioni di riempimento con un'elevata sensibilità, ma una ridotta specificità. Nella valutazione della concentrazione plasmatica del BNP è importante sottolineare come l'età ed il sesso svolgano un ruolo fondamentale:²⁴ è noto come dopo i 50 anni, i valori di BNP aumentino in entrambi i sessi; inoltre le donne in età fertile presentano valori di BNP circa 2 volte superiori rispetto ai maschi di pari età. La concentrazione plasmatica del BNP può aumentare anche in alcune condizioni fisiologiche (attività fisica e gravidanza) e patologiche (insufficienza renale, cirrosi epatica, sindrome di Cushing), caratterizzate da ritenzione idrosalina e da un aumento del volume circolante, come anche a seguito della somministrazione di farmaci.²⁵ Inoltre, per la corretta interpretazione dei risultati del dosaggio del BNP, è importante valutare attentamente l'entità del coefficiente di variazione intra-individuale, che riflette la variabilità media nello stesso soggetto, la quale è mediamente > 30%. Pertanto, ad oggi,

mentre l'impiego del BNP nella diagnosi differenziale della dispnea in pronto soccorso è ormai codificato, appare ancora piuttosto remota la possibilità che la sola determinazione del BNP possa aiutare nella valutazione periodica ambulatoriale dello stato emodinamico dei pazienti affetti da scompenso cardiaco cronico.

Con le limitazioni precedentemente considerate, in genere, i parametri ecocardiografici di funzione diastolica ventricolare sinistra ed i valori di BNP nel plasma correlano con le pressioni di riempimento ventricolare misurate invasivamente,²⁶ le quali costituiscono uno degli indici più rilevanti di mortalità e morbilità nei pazienti affetti da scompenso cardiaco cronico. Pertanto sarebbe importante, in ogni paziente in cui l'ecocardiogramma color Doppler rivelasse un'alterata funzione diastolica ventricolare sinistra ed in cui il BNP risultasse elevato, confermare la presenza di elevate pressioni di riempimento ventricolare.

A tal fine può essere utile la determinazione del contenuto fluido toracico mediante impedenziometria toracica. Quando una corrente alternata ad elevata frequenza e a bassa intensità attraversa il torace, in presenza di un aumento di liquidi a livello di interstizio, alveoli, pleure e pericardio l'impedenza toracica si riduce. Il ruolo dell'impedenziometria toracica nel monitoraggio emodinamico dei pazienti affetti da scompenso cardiaco cronico in occasione di un aggravamento acuto del quadro clinico è stata recentemente valutata da una sotto analisi dello studio ESCAPE: l'impedenziometria fornirebbe una misurazione realistica della gittata cardiaca (la cui misurazione correla con la misurazione ottenuta mediante cateterismo destro), mentre non fornirebbe informazioni affidabili sulle pressioni di riempimento.²⁷ Ciò potrebbe essere in parte dovuto alle tempistiche di esecuzione nel corso dello studio di impedenziometria e cateterismo destro. I valori di PCWP

ottenuti durante uno studio emodinamico di breve durata potrebbero differire da quelli ottenuti allo steady-state. Peraltro, i device più recenti utilizzati nei pazienti con scompenso cardiaco cronico per la prevenzione della morte improvvisa e la resincronizzazione cardiaca sfruttano la misurazione dell'impedenza toracica per monitorare in modo continuo il contenuto fluido toracico e prevedono l'attivazione di un allarme sonoro quando l'impedenza si riduce, al fine di consentire eventuali aggiustamenti terapeutici. In uno studio si è osservata una riduzione significativa dell'impedenza toracica circa 18 giorni prima dell'ospedalizzazione per aggravamento acuto del quadro clinico. Tale riduzione si verificava circa 15 giorni prima della comparsa dei sintomi e dei segni di congestione.²⁸

Recentemente è stata inoltre proposta per la diagnosi e la quantificazione dell'acqua polmonare extravascolare la determinazione delle comete ultrasoniche polmonari (ULC, ultrasound lung comets) mediante ecografia del torace. Si tratta di una metodica estremamente semplice, con una fattibilità pressoché del 100%, poiché non viene influenzata dalla finestra acustica del paziente. Tuttavia le comete ultrasoniche polmonari sono presenti anche in alcune condizioni cliniche non cardiache, per la maggior parte di origine polmonare: le interstiziopatie diffuse, polmoniti o broncopolmoniti e l'ARDS.

Nel nostro studio abbiamo riscontrato la presenza di una correlazione significativa tra il numero di comete ultrasoniche polmonari, il contenuto fluido toracico rilevato attraverso l'impedenziometria toracica, i parametri ecocardiografici di funzione diastolica ventricolare sinistra e di pressione arteriosa polmonare sistolica ed i valori di BNP.

In un sottogruppo di pazienti con segni di congestione è stata valutato l'effetto del potenziamento della terapia diuretica sulle singole variabili.

È stato inoltre considerato il tempo di esecuzione di ogni singolo esame, che è risultato di circa 15 min per ciascuna metodica. Tuttavia il dosaggio del BNP e la determinazione del contenuto fluido toracico non richiedono alcuna particolare competenza e possono essere effettuati anche da personale infermieristico. Differente è il livello di expertise necessario all'esecuzione ed all'interpretazione dei dati che derivano dall'ecocardiogramma color Doppler. L'ecografia toracica, con la determinazione delle comete ultrasoniche polmonari (ULC), si situa in una posizione intermedia, in quanto a differenza dell'ecocardiogramma color Doppler la curva di apprendimento è estremamente breve e la possibilità di esecuzione dell'esame non dipende dalla finestra acustica del paziente.

In conclusione, l'uso combinato della valutazione non invasiva dello stato emodinamico mediante ecocardiogramma color Doppler, dosaggio del BNP, impedenziometria toracica ed ecografia toracica, permette una valutazione più accurata dei pazienti affetti da scompenso cardiaco e consente una scelta mirata della terapia farmacologica.

Ovviamente l'utilizzo di queste metodiche non deve in nessun caso sostituire la valutazione clinica del paziente. L'esperienza e il buon senso del medico sono indispensabili affinché queste stesse metodiche siano appropriate ed apportino informazioni aggiuntive.

BIBLIOGRAFIA

- ¹ E. Picano, F. Frassi, E. Agricola *et al.* Ultrasound lung comets: a clinically useful sign of extra-vascular lung water. *J. Am. Soc. Echocardiography* 2006;19:356-2.
- ² E. Agricola, T. Bove, M. Oppizzi *et al.* Ultrasound comet-tail images: a marker of pulmonary edema: a comparative study with wedge pressure and extravascular lung water. *Chest* 2005;127: 1690-5.
- ³ F. Frassi, L.Gargani, S.Gligorova, Q. Ciampi, G.Mottola, E. Picano. Clinical and echocardiographic determinants of ultrasound lung comets. *Eur. J. Echocardiography* 2007; 8: 474-9.
- ⁴ K.F. Adams, G.C. Fonarow, C.L. Emerman *et al.* Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am. Heart J* 2005; 149:209-16.
- ⁵ C.M. O'Connor, W.G. Stough, D.S. Gallup, V. Hasselbland, M. Gheorghide. Demographics, clinical characteristics and outcomes of patients hospitalized for decompensated heart failure: observations from the IMPACT-HF Registry. *J. Card. Failure* 2005; 11:200-205.
- ⁶ G.C. Fonarow, W.T. Abraham, N.M. Albert, W.G. Stought, M. Gheorghide, B.H. Gherorghide, *et al.* Factors identified as precipitating hospital admission for heart failure and clinical outcomes: findings from OPTIMIZE-HF. *Arch. Intern. Med.* 2008; 168: 847-54.
- ⁷ P.B. Adamson, M.R. Gold, T.D. Bennet, R.C. Bourge, L.W. Stevenson, R.Trupp, K. Stromberg *et al.* Continuous Hemodynamic Monitoring in Patients With Mild to Moderate Heart Failure: Result of the Reducing Decompensation Events Utilizing Intracardiac Pressures in Patients With Chronic Heart Failure (REDUCEhf) Trial. *Congest. Heart Failure.* 2011; 17:248-254.
- ⁸ P.B. Adamson, W.T. Abraham, M. Aaron, J.M. Aranda, R.C. Bourge, A. Smith, L.W. Stevenson, J.G. Bauman, J.S. Yadav. CHAMPION Trial Rationale and Design: The Long Term Safety and Clinical Efficacy of a Wireless Pulmonary Artery Pressure Monitoring System. *J. Cardiac Failure.* 2011; 17: 3-10.
- ⁹ R.C. Bourge, W.T. Abraham, P.B. Adamson, M. Aaron, J.M. Aranda *et al.* Randomized Controlled Trial of an Implantable Continuous Hemodynamic Monitor in Patients With Advanced Heart Failure. The COMPASS-HF Study. *J. Am. Coll. Cardiol* 2008; 51: 1073-9.
- ¹⁰ M.R. Zile, T.D. Bennet *et al.* Transition From Chronic Compensated to Acute Decompensated Heart Failure: Pathophysiological Insights Obtained From Continuous Monitoring of Intracardiac Pressures. *Circulation* 2008; 118:1433-1441.
- ¹¹ F.A. Mc Alister, S. Stewart, S. Ferrua, J.J. McMurray. Multidisciplinary Strategies for the Management of Heart Failure at High Risk for

Readmission: a Systematic Review of Randomized Trials. *Journal of American College of Cardiology* 2004; 44: 810-819.

¹² M.H. Drazner, A.S. Hellkamp, C.V. Leier *et al.* Value of clinical assessment of hemodynamics in advanced heart failure: the ESCAPE trial. *Circ. Heart Fail.* 2008; 1:170-177.

¹³ L.W. Stevenson, J.K. Perloff. The Limited Reliability of Physical Signs for the Estimation of Hemodynamics in Chronic Heart Failure. *Journal of American College of Cardiology* 1989; 261: 884-888.

¹⁴ Friedman. Older Adults' Symptoms and their Duration before Hospitalization for Heart Failure. *Heart Lung.* 1997; 26: 169-176.

¹⁵ R.H. Fletcher, S.W. Fletcher. Has medicine outgrown physical diagnosis? *Ann. Intern. Med.* 1992; 117: 786-7.

¹⁶ H.H. Weitz, S. Mangione. In defense of the stethoscope and the bedside. *Am. J. Med.* 2000; 108: 669-71.

¹⁷ L.W. Stevenson, H. Thierry *et al.* Hemodynamics Goals Are Relevant. *Circulation* 2006; 113:1020-1033.

¹⁸ Pulmonary Artery Catheter Consensus Conference: consensus statement. *Crit Care Med* 1997; 25: 910-925.

¹⁹ A. Di Lenarda, M. Scherillo, A.P. Maggioni, N. Acquarone, G.B. Ambrosio, M. Annicchiarico, P. Bellis, P. Bellotti P, R. De Maria, R. Lavecchia, D. Lucci, G. Mathieu, C. Opasich, M. Porcu, L. Tavazzi, M. Cafiero; TEMISTOCLE Investigators. Current Presentation and Management of Heart Failure in Cardiology and Internal Medicine Hospital Units: a Tale of Two Worlds--the TEMISTOCLE study. *Am Heart J.* 2003;146:E12.

²⁰ S.R. Ommen, R.A. Nishimura, C.P. Appleton, F.A. Miller, J.K. Oh, M.M. Redfield, A.J. Tajik. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressure: a comparative simultaneous Doppler catheterization study. *Circulation* 2000; 102:1788-1794.

²¹ S.F. Nagueh, C.P. Appleton, T.C. Gillebert, P.N. Marino, J.K. Oh, O.A. Smiseth, A.D. Waggoner, F.A. Flachskampf, P.A. Pellikka, A. Evangelista. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur. J. Echocardiography.* 2009; 10:165-193.

²² J.K. Oh. Echocardiography as a noninvasive Swan-Ganz catheter. *Circulation.* 2005;111:3192-3194.

²³ M.H. Drazner, B. Thompson, P.B. Rosenberg *et al.* Comparison of impedance cardiography with invasive hemodynamic measurements in patients with heart failure secondary to ischemic or nonischemic cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.* 2002; 89:993-5.

²⁴ W. Mullens, A.G. Borowski, R.J. Curtin *et al.* Tissue Doppler imaging in the estimation of intracardiac filling pressure in decompensated patients with advanced systolic heart failure. *Circulation* 2009; 119:62-70.

²⁵ A. Clerico. Pathophysiological and clinical relevance of circulating levels of cardiac natriuretic hormones: is their assay merely a marker of cardiac disease? *Clin. Chem. Lab. Med.* 2002; 40: 752-60.

²⁶ H. Dokainish, W.A. Zoghbi, N.M. Lakkis, F. Al-Bakshy, M. Dhir, M.A. Quinones, S.F. Nagueh. Optimal Noninvasive Assessment of Left

Ventricular Filling Pressures – A Comparison of Tissue Doppler Echocardiography and B-Type Natriuretic Peptide in Patients With Pulmonary Artery Catheters. *Circulation*, 2004; 109:2432-2439.

²⁷ Y. Moschkovitz, E. Kaluski, O. Milo, Z. Vered and G. Cotter. Recent Developments in Cardiac Output Determination by Bioimpedance: Comparison with Invasive Cardiac Output and Potential Cardiovascular Applications. *Current Opinion in Cardiology* 2004, 19: 229-237.

²⁸ C.M. Yu, L. Wang, E. Chau, R.H.W. Chan, S. L. Kong, M.O. Tang, J. Christensen, R.W. Stadler, C.P. Lau. Intrathoracic impedance monitoring in patients with heart failure : correlation with fluid status and feasibility of early warning preceding hospitalization. *Circulation*. 2005;112:841-848.

CAPITOLO 3

NUOVI INDICI PROGNOSTICI NELLA VALUTAZIONE DEL PAZIENTE ANZIANO : UTILITA' DEI PARAMETRI ECOCARDIOGRAFICI DI DISFUNZIONE DIASTOLICA E DEL TEST DA SFORZO CARDIOPOLMONARE

L'invecchiamento della popolazione ha portato ad un aumento della prevalenza di scompenso cardiaco nel mondo occidentale, inoltre i soggetti sopravvissuti a sindrome coronarica acuta con l'invecchiamento vanno incontro a complicanze a lungo termine legate al rimodellamento cardiaco con progressiva disfunzione di pompa ^{1,2}.

Molte persone anziane sono affette da malattie croniche che portano allo scompenso cardiaco come conseguenza quali l'ipertensione arteriosa ed il diabete ^{3,4}.

La classificazione NYHA stima approssimativamente la situazione del paziente nella vita quotidiana ed è un utile indice prognostico di mortalità⁵, ma non permette di valutare in maniera oggettiva la capacità funzionale del paziente.

La dispnea e la ridotta tolleranza allo sforzo nei pazienti anziani può essere causata da malattie concomitanti come le malattie polmonari, obesità o le limitazioni ortopediche ^{6,7}.

Nonostante il ruolo chiave del test cardiopolmonare nella valutazione del paziente affetto da scompenso cardiaco ^{8,9} esistono pochi dati sulla fattibilità del test nei pazienti anziani e sulla rilevanza prognostica dei suoi parametri in questa popolazione ¹⁰⁻¹².

Inoltre non si hanno informazioni sulla correlazione tra il test da sforzo cardiopolmonare e gli indici di funzione sistolica e diastolica e sul significato prognostico della loro associazione nei pazienti anziani¹³.

In questo studio abbiamo quindi voluto analizzare la prevalenza e le correlazioni esistenti tra markers ecocardiografici di prognosi sfavorevole come il rigurgito mitralico e la disfunzione diastolica e le caratteristiche del test cardiopolmonare in soggetti anziani affetti da scompenso cardiaco.

METODI

Abbiamo valutato 90 pazienti di età superiore a 70 anni che afferivano al nostro centro per lo scompenso cardiaco. La diagnosi di scompenso si basava sulla storia di dispnea e intolleranza allo sforzo fisico, segni di congestione polmonare ed edemi periferici e frazione di eiezione inferiore a 45% come documentato dall'ecocardiogramma.

La terapia era stata ottimizzata ed era rimasta stabile negli ultimi tre mesi prima dell'arruolamento del paziente.

Le caratteristiche della popolazione sono state riportate in tabella 1. Tutti i pazienti venivano sottoposti ad un ecocardiogramma e un test da sforzo cardiopolmonare.

Il test da sforzo cardiopolmonare veniva eseguito su cyclette mediante l'utilizzo di una macchina Sensor Medics (V2900, USA) per la misurazione di VE, VO₂, VCO₂ e i parametri derivati di VE/VO₂, VE/VCO₂, quoziente respiratorio e frequenza respiratoria.

Il test iniziava con due minuti di riposo seguiti da due minuti di riscaldamento, poi veniva eseguita la prova da sforzo con protocollo a rampa di 10 W per minuto. I pazienti venivano incoraggiati ad eseguire la prova da sforzo fino al massimale tollerato e la prova veniva interrotta per dispnea o esaurimento muscolare o per comparsa di dolore toracico.

La soglia anaerobica veniva calcolata con il metodo della V slope. Le caratteristiche della metodica ecocardiografica utilizzata sono state descritte nelle sezioni precedenti.

ANALISI STATISTICA

I dati sono stati presentati come media \pm Deviazione standard.

Le analisi sono state eseguite mediante un programma di analisi in commercio (Origin 7.0, MicroCal, LomaLinda, CA, USA).

Il test χ^2 è stato utilizzato per il confronto tra le proporzioni.

L'analisi di regressione di COX univariata e multivariata è stata utilizzata per analizzare la capacità dei parametri ecocardiografici e cardiopolmonari di predire la mortalità.

Le curve ROC sono state costruite per le variabili rivelatesi significative all'analisi di regressione multivariata per determinare il valore prognostico ottimale. Le curve di sopravvivenza sono state costruite con il metodo di Kaplan Meier.

In tutto lo studio, un valore di $p < 0.05$ è stato considerato come significativo.

RISULTATI

La popolazione studiata, come mostrato nella tabella 1 era una popolazione anziana, con almeno una co-morbidità tra ipertensione arteriosa, diabete e insufficienza renale, e con una bassa tolleranza allo sforzo fisico. All'analisi univariata non vi era relazione tra la classe NYHA e la VO₂ di picco, il valore di Polso del O₂ e la frazione di eiezione. Per contro la classe NYHA era correlata alla VE/VCO₂ slope e al valore di RQ di picco, indici di sforzo ventilatorio.

La disfunzione diastolica inoltre risultava progressivamente peggiore suddividendo i pazienti nelle quattro classi ventilatorie suggerite da Arena¹⁴ (Figura 1).

La tabella 2 mostra le caratteristiche dei pazienti e i risultati del ecocardiogramma e del test da sforzo cardiopolmonare in relazione alla mortalità a tre anni di follow up.

All' analisi univariata i pazienti deceduti e sopravvissuti erano simili per età, sesso ed eziologia di scompenso, presenza o assenza di diabete, insufficienza renale, ipertensione arteriosa, classe NYHA in basale, VO₂ di picco ed RQ.

I due gruppi differivano per frazione di eiezione, severità del rigurgito mitralico, severità della disfunzione diastolica, polso di O₂ e VE/VCO₂ slope. Il predittore più significativo di mortalità all' analisi univariata di regressione di COX era la VE/VCO₂ slope (p<0.001), seguito dalla presenza di un pattern restrittivo mitralico e venoso polmonare (p<0.001), severità del rigurgito mitralico (p<0.01), basso polso di O₂ (p<0.01) e bassa frazione di eiezione (p<0.02). All' analisi multivariata solamente la VE/VCO₂ slope e il pattern mitralico e venoso polmonare restrittivo rimanevano significativamente predittivi. Pertanto le curve di sopravvivenza e le curve ROC sono state costruite tenendo conto di queste variabili.

Con riferimento alla VE/VCO₂ slope e alle classi ventilatorie (VC) suggerite da Arena¹⁴ la mortalità cresceva progressivamente dai pazienti in classe I, II (< 5%) e III (18%) ai pazienti in classe IV (49%). (Figura 2)

Un aumento di mortalità era osservabile anche in relazione al peggioramento della disfunzione diastolica, aumentando dall' 8% in pazienti con flusso transmitralico e venoso polmonare normale ed E/E' < 8 fino al 54% nei pazienti con pattern di riempimento diastolico restrittivo ed E/E' ≥ 15 (Figura 2). Se poi coesistevano anomalie ventilatorie e severa disfunzione diastolica la mortalità a tre anni risultava più elevata come mostrato dalle curve di sopravvivenza in figura 3.

Infine la mortalità a tre anni era predetta con elevata sensibilità e specificità dall'associazione di disfunzione diastolica e VE/VCO₂ slope > di 45 come mostrato dalle curve ROC in figura 4.

TABLE 1

BASELINE CHARACTERISTICS OF THE STUDY POPULATION

n	90
Age, years (range)	75±4
Sex, M/F	71 / 21
Ischemic / non ischemic	54 / 36
Creatinine clearance \geq 30 ml/min Y/N	35 / 55
History of arterial hypertension Y/N	61 / 29
Diabetes Y/N	31 / 59
NYHA class	2.17±0.65
Echocardiography	
LVEF (%)	31±7
FMR severity (1 - 4)	1.7±0.8
Diastolic dysfunction severity (1 - 4)	2.3±1.2
Cardiopulmonary test	
peak VO₂ ml/Kg/min	12.8±2.9
peak O₂ pulse ml/beat	8.9±2.8
RQ	1.10±0.11
VEVCO₂ slope	41.9±7.6
Therapy (%)	
ACE inhibitors / ARB	81
Anti-aldosterone	28
Furosemide / other diurethics	71
Beta-blockers	69
ICD-CRT (%)	49
Digoxin	10

LVEF = Left Ventricular Ejection Fraction

FMR = functional mitral regurgitation

ARB = AT receptor blockers

ICD = Implantable Cardioverter Defibrillator

CRT = Cardiac Resynchronization Therapy

TABLE 2

**CLINIC, ECHOCARDIOGRAPHIC AND CARDIOPULMONARY CHARACTERISTICS
OF SURVIVORS AND DECEASED PATIENTS AT THREE YEARS FOLLOWUP**

	SURVIVORS	DECEASED	p univariate
n	71	19	
Age, years (range)	75±4	75±3	ns
Sex, M/F	53 / 18	16 / 3	ns
NYHA class	2.01±0.64	2.49±0.49	0.07
Ischemic / non ischemic	40 / 31	14 / 5	ns
Renal failure / non renal failure	28 / 43	7 / 12	ns
Diabetes / non diabetes	25 / 46	6 / 13	ns
Arterial hypertension / Normotension	47 / 34	14 / 5	ns
Echocardiography			
LVEF (%)	32±6	28±8	0.024
FMR severity (1 – 4)	1.5±0.7	2.1±1.0	0.012
Diastolic dysfunction severity (1 – 4)	1.9±1.0	3.3±0.9	0.0011
Cardiopulmonary test			
peak VO₂ ml/Kg/min	13.1±3.2	12.0±3.1	0.19
peak O₂ pulse ml/beat	9.5±2.9	7.3±2.2	0.013
RQ	1.10±0.09	1.11±0.12	0.21
VEVCO₂ slope	32.5±6.6	48.6±7.0	0.0012

LVEF = Left Ventricular Ejection Fraction
FMR = functional mitral regurgitation

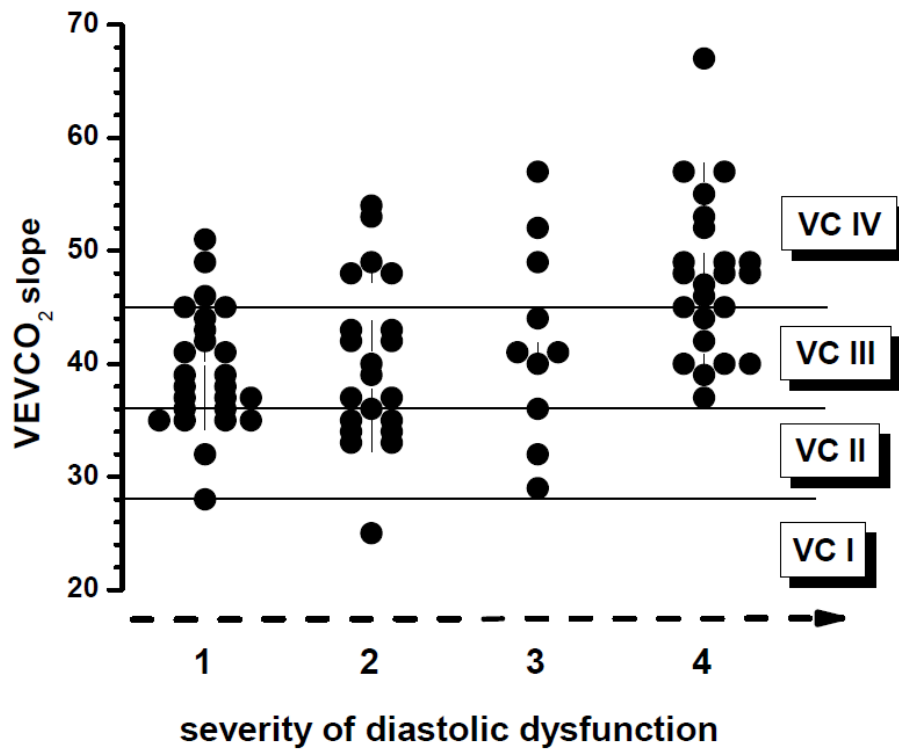


FIGURE 1 – Relationship between diastolic function (shown in the abscissa as four classes of increasing severity as described in the Methods) and Ventilatory Classes (shown in the ordinate according to Arena et al.).

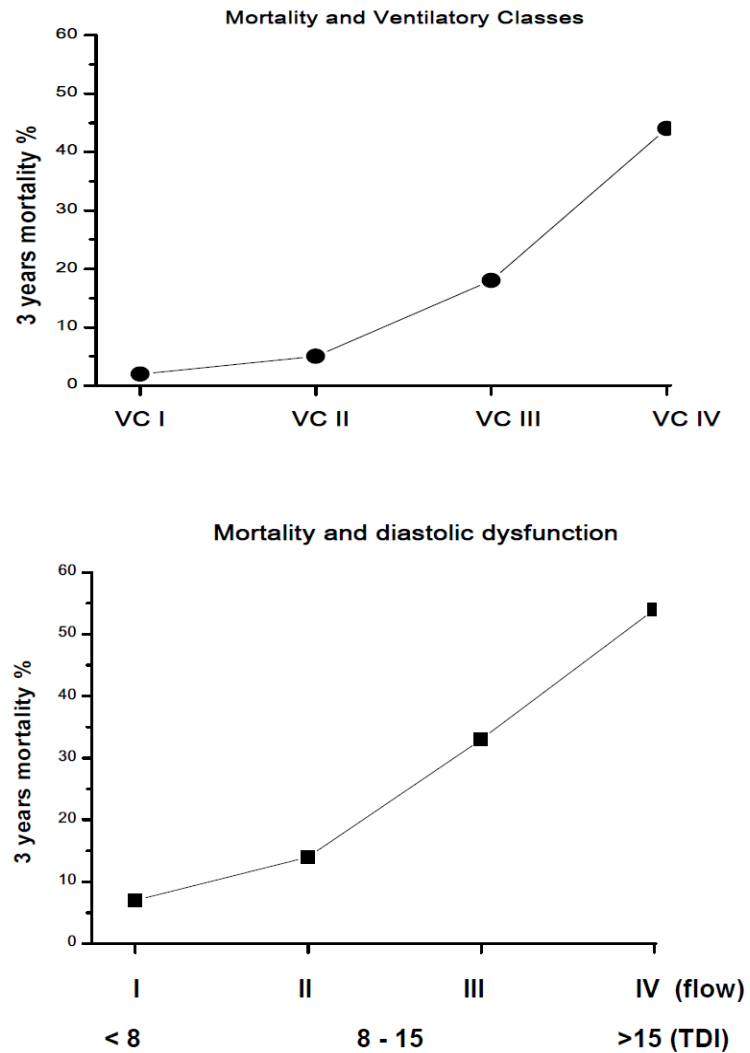


FIGURE 2 – *Upper panel*: three years mortality and ventilatory classes; *lower panel*: three years mortality and diastolic function classified with multiparametric analysis combining transmitral flow pattern and TDI echocardiography.

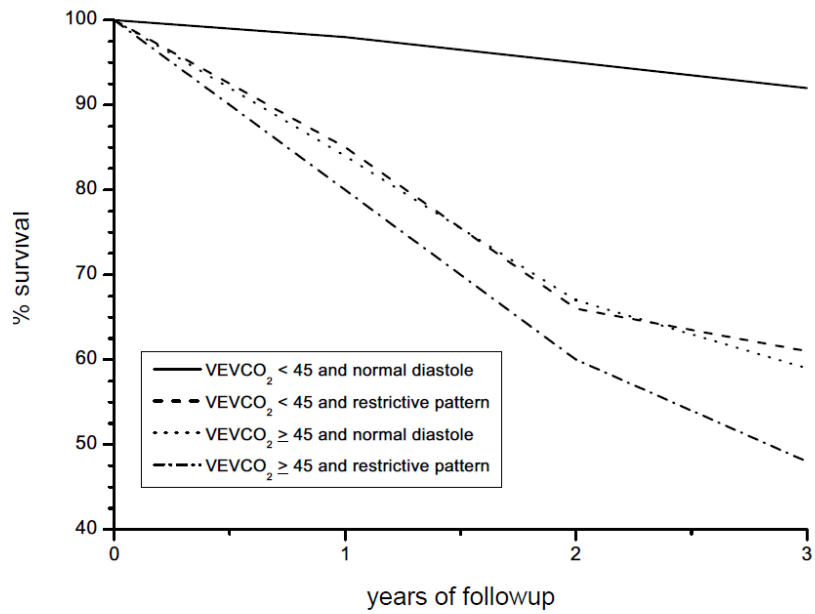


FIGURE 3 – Survival according to the presence or absence of abnormal ventilation and diastolic dysfunction. The poorer survival was observed in patients in whom both conditions coexisted.

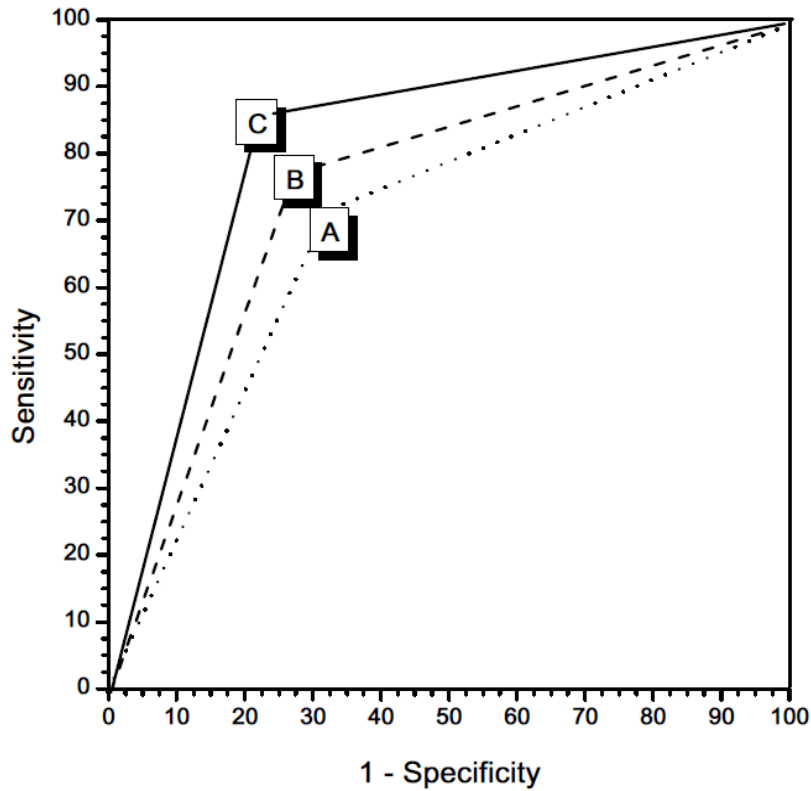


FIGURE 4 – ROC curves for the prediction of mortality according to the values of VEVC₀₂ slope and the presence of diastolic dysfunction. Curve A: predictive value of VEVC₀₂ slope ≥ 45 (sensitivity 75%, specificity 70%). Curve B: predictive value of restrictive pattern (sensitivity 77%, specificity 79%). Curve C: predictive value of the coexistence of VEVC₀₂ slope ≥ 45 and restrictive flow pattern (sensitivity 84%, specificity 88%).

DISCUSSIONE

La presenza di scompenso cardiaco nell'anziano determina una mortalità maggiore rispetto a quella che ci si aspetterebbe solo per età^{15,21}, tuttavia esistono pochi dati su quali siano i parametri clinici e strumentali che possano facilitare la stratificazione del rischio e che possano aiutare il medico nella scelta del più appropriato metodo di gestione del paziente.

In questo studio abbiamo valutato in maniera retrospettiva l'utilità della combinazione dei dati dell'ecocardiografia standard e del test da sforzo cardiopolmonare a tal fine.

La VO₂ al picco era severamente compromessa in questa popolazione di anziani e raggiungeva il 62% del predetto. Nei pazienti anziani un basso VO₂ di picco può riflettere la combinazione della presenza di scompenso cardiaco con una situazione di decondizionamento legato all'età¹⁶⁻¹⁷. Questo potrebbe spiegare perché la VO₂ di picco non era correlata alla classe NYHA in basale e non discriminava i pazienti con prognosi peggiore. Deve essere ancora valutato se il valore della VO₂ di picco mantenga il suo valore prognostico nei pazienti anziani quando il training fisico permette di ridurre il decondizionamento fisico.

Nei nostri pazienti le anomalie ventilatorie erano frequenti e non solo erano correlate ai sintomi basali come mostrato dalla loro relazione con la classe NYHA ma anche con un elevato valore predittivo di mortalità come indicato in altre popolazioni^{11,18-20}. Infine l'aumento di mortalità associato a severe anomalie

ventilatorie è simile a quello descritto da Arena e altri¹⁴ e da Francis e altri¹⁹ che utilizzavano la VE/VCO₂ slope come variabile indice.

Il valore prognostico dell' ecocardiografia nei pazienti anziani mima quello descritto per le popolazioni più giovani. Un pattern di riempimento diastolico restrittivo predice significativamente la mortalità indipendentemente dall' età e dalla frazione di eiezione^{22,23}. In basale la sola variabile ecocardiografica correlata ai sintomi, espressi dalla classe NYHA, era la severità della disfunzione diastolica.

La presenza di un anomala funzione diastolica all' ecocardiogramma è stata correlata ad elevate pressioni di riempimento²²⁻²³, così si potrebbe ipotizzare che la congestione polmonare sia uno dei maggiori determinanti della dispnea da sforzo e di conseguenza delle anomalie ventilatorie in questi pazienti. Infatti la rilevanza prognostica dell' ecocardiogramma nella stratificazione del rischio aumenta quando questi dati vengono combinati con i dati funzionali derivati del test da sforzo cardiopolmonare.

CONCLUSIONI

I pazienti anziani con scompenso cardiaco possono e dovrebbero eseguire un test da sforzo cardiopolmonare nella loro valutazione iniziale. In questa sottopopolazione, sempre più in aumento, combinando i dati derivati dal test cardiopolmonare con quelli ottenuti da un ecocardiogramma di routine si possono ottenere importanti informazioni prognostiche. Inoltre questo è indice del fatto che le elevate pressioni di riempimento e le anomalie ventilatorie, piuttosto che la performance cardiaca, siano uno dei meccanismi portanti nel deterioramento clinico del paziente²⁴⁻²⁵.

BIBLIOGRAFIA

1. Kannel WB, Sorlie P, McNamara PM. Prognosis after initial myocardial infarction: the Framingham study. *Am J Cardiol* 1979; 44: 53-9.
2. Guidry UC, Evans JC, Larson MG, Wilson PWF, Murabito JM, Levy D. Temporal Trends in Event Rates After Q-Wave Myocardial Infarction. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1999; 100: 2054-9
3. Barzilay JI, Kronmal RA, Gottdiener JS, Smith NL, Burke GL, Tracy R, *et al.* The association of fasting glucose levels with congestive heart failure in diabetic adults \geq 65 years: the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 2236-41.
4. Grandman AH, Alfayoumi F. From left ventricular hypertrophy to congestive heart failure: management of hypertensive heart disease. *Prog Cardiovasc Disease* 2006; 48: 326-41.
5. Bennett JA, Riegel B, Bittner V, Nichols J. Validity and reliability of the NYHA classes for measuring research outcomes in patients with cardiac disease. *Heart Lung* 2002; 31: 262-70
6. Myers J, Zaheer N, Quaglietti S, Madhavan R, Froelicher V, Heidenreich P. Association of functional and health status measures in heart failure. *J Card Fail* 2006; 12: 439-45.
7. Jones NL, Killian KJ. Exercise Limitation in Health and Disease. *N Engl J Med* 2000; 343:632-41
8. Task Force of the Italian Working Group on Cardiac Rehabilitation Prevention; Working Group on Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology of the European Society of Cardiology, Piepoli MF, Corra U, Agostoni PG, Belardinelli R, Cohen-Solal A, Hambrecht R, Vanhees L. Statement on cardiopulmonary exercise testing in chronic heart failure due to left ventricular dysfunction: recommendations for performance and interpretation. Part I: definition of cardiopulmonary exercise testing parameters for appropriate use in chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2006; 13: 150-64.
9. Davies LC, Francis DP, Piepoli MF, Scott AC, Ponikowski P, Coats AJS. Chronic heart failure in elderly: value of cardiopulmonary exercise testing in risk stratification. *Heart* 2000; 83: 147-51
10. Scardovi AB, Coletta C, De Maria R, Perna S, Aspromonte N, Feola M, *et al.* The cardiopulmonary stress test is safe and reliable in elderly patients with chronic heart failure. *J Cardiovasc Med* 2007; 8: 608-12
11. Mejhert M, Linder-Klingsell E, Edner M, Kahan T, Persson H. Ventilatory variables are strong prognostic markers in elderly patients with heart failure. *Heart.* 2002; 88: 239-43
12. Scardovi AB, De Maria R, Celestini A, Perna S, Coletta C, Feola M, *et al.* Additive prognostic value of cardiopulmonary exercise testing in

- elderly patients with heart failure. *Clin Sci (Lond)* 2009; 116: 415-22
13. Guazzi M, Myers J, Peberdy MA, Bensimhon D, Chase P, Pinkstaff S, *et al.* Echocardiography with Tissue Doppler Imaging and cardiopulmonary exercise testing in patients with heart failure: a correlative and prognostic analysis, *Int J Cardiol* Apr 24 2009, Epub ahead of print
 14. Arena R, Myers J, Abella J, Peberdy MA, Bensimhon D, Chase P, *et al.* Development of a ventilatory classification system in patients with heart failure. *Circulation* 2007;115: 2410-7
 15. Jugdutt BI. Aging and heart failure: changing demographics and implications for therapy in the elderly. *Heart Fail Rev* 2010; Apr 3.
 16. Dehn MM, Bruce RA. Longitudinal variations in maximal oxygen intake with age and activity *J Appl Physiol* 1972; 33: 805-07.
 17. Lund LH, Mancini DM. Peak VO_2 in elderly patients with heart failure. *Int J Cardiol* 2008; 125: 166-71.
 18. Tabet JY, Beauvais F, Thabut G, Tartière J-M, Logeart D, Cohen-Solal A. A critical appraisal of the prognostic value of the VE/VCO₂ slope in chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehab* 2003; 10: 267-72
 19. Francis DP, Shamim W, Davies LC, Piepoli MF, Ponikowski P, Anker SD, *et al.* Cardiopulmonary exercise testing for prognosis in chronic heart failure: continuous and independent prognostic value from VE/VCO₂ slope and peak VO_2 . *Eur Heart J* 2000; 21: 154-61.
 20. Corrà U, Mezzani A, Bosimini E, Scapellato F, Imparato A, Giannuzzi P. Ventilatory response to exercise improves risk stratification in patients with chronic heart failure and intermediate functional capacity. *Am Heart J.* 2002; 143: 418-26.
 21. Cicoira M, Davos CH, Florea V, Shamim W, Doehner W, Coats AJS, *et al.* Chronic heart failure in the very elderly: Clinical status, survival, and prognostic factors in 188 patients more than 70 years old. *Am Heart J* 2001; 142: 174-80.
 22. Whalley GA, Gamble GD, Doughty RN. The prognostic significance of restrictive diastolic filling associated with heart failure: a meta-analysis. *Int J Cardiol* 2007;116: 70-7.
 23. Meta-analysis Research Group in Echocardiography (MeERGE) Heart Failure Collaborators Independence of restrictive filling pattern and LV ejection fraction with mortality in heart failure: An individual patient meta-analysis *Eur J Heart Fail* 2008; 10: 786-92.
 24. Tumminello G, Lancellotti P, Lempereur M, D'Orio V, Pierard LA. Determinants of pulmonary artery hypertension at rest and during exercise in patients with heart failure. *Eur Heart J.* 2007 Mar;28(5):569-74.
 25. Nanas SA, Nanas JN, Sakellariou DC, Dimopoulos SK, Drakos SG, Kapsimalakou SK, *et al.* VE/VCO₂ slope is associated with abnormal resting haemodynamics and is a predictor of long-term survival in chronic heart failure *Eur J Heart Fail* 2006; 8: 420 - 427

CAPITOLO 4

NUOVI APPROCCI TERAPEUTICI IN PAZIENTI AFFETTI DA SCOMPENSO CARDIACO AVANZATO

In questo capitolo mostrerò i risultati di due studi che il nostro gruppo di ricerca ha condotto con lo scopo di individuare nuove strategie terapeutiche farmacologiche e non in pazienti affetti da scompenso cardiaco avanzato

4.1

EFFETTI ACUTI DELL'UTILIZZO DI LEVOSIMENDAN SUL RIGURGITO MITRALICO E SULLA FUNZIONE DIASTOLICA IN PAZIENTI CON SCOMPENSO CARDIACO AVANZATO

L'insufficienza mitralica funzionale origina dall'iterazione tra diversi fattori locali quali il rimodellamento ventricolare, la torsione ventricolare, la dilatazione atriale sinistra, il tethering e le forze che agiscono sui lembi valvolari, lo slargamento e la torsione dell'anulus e lo stato emodinamico del paziente come l'aumento del post carico¹.

Il rigurgito mitralico contribuisce alla progressione della disfunzione ventricolare sinistra ed è un indice prognostico negativo ².

I pazienti con scompenso cardiaco avanzato e insufficienza mitralica funzionale rilevante possono rappresentare una popolazione in cui sono necessarie nuove opzioni terapeutiche³.

Il trattamento chirurgico non influenza in maniera significativa la prognosi in questo sottogruppo di pazienti, mentre la resincronizzazione e la terapia medica sembrano ottenere maggiori risultati⁴.

Per quanto riguarda il trattamento farmacologico, i vasodilatatori acutamente migliorano il rigurgito mitralico agendo sul post carico⁵ ma non ci sono dati sulla loro efficacia a lungo termine, mentre il miglioramento emodinamico acuto fornito dai farmaci inotropi si ottiene a spese di un sovraccarico di calcio intracellulare che può portare ad aritmie anche letali e alla morte delle cellule miocardiche⁶, perciò sia i vasodilatatori che i farmaci inotropi vengono utilizzati solamente per trattamenti a breve termine nello scompenso acuto⁷.

Una nuova strategia terapeutica per questi pazienti può venire dall'utilizzo di farmaci ad azione combinata inotropica e vasodilatante come un sensibilizzatore al calcio quale il LEVOSIMENDAN .

Grandi studi randomizzati hanno dimostrato la sua sicurezza e l'efficacia per il supporto a breve termine della disfunzione cardiaca^{8,9}.

Questo farmaco può essere definito come un INODILATATORE che si lega alla troponina C cardiaca in sistole stabilizzando la sua conformazione e prolungandone la contrazione senza effetti negativi sulla diastole e attiva i canali IK_{ACh} inducendo vasodilatazione dei vasi periferici e coronarici ^{10,11}.

Lo scopo del nostro studio è stato quello di sondare se il levosimendan poteva non solamente migliorare la funzione cardiaca ma anche ridurre la severità del rigurgito mitralico, inoltre abbiamo anche valutato la persistenza nel tempo dell' effetto farmacologico dopo somministrazione acuta.

METODI

Sono stati reclutati pazienti con disfunzione sistolica sinistra afferenti al centro per lo scompenso cardiaco del nostro Istituto. I pazienti erano trattati in maniera ottimale secondo le Linee Guida internazionali per lo scompenso cardiaco, avevano una frazione di eiezione minore del 35% e un insufficienza mitralica funzionale moderato-severa ed erano in classe NYHA III-IV. Erano esclusi dallo studio i pazienti con malattie infiammatorie e infettive acute, ischemia miocardica acuta, severa epatopatia o severa insufficienza renale, severe aritmie e pressione sistolica inferiore a 85 mmHg. Sono stati arruolati 20 pazienti le cui caratteristiche cliniche sono state riassunte nella tabella 1 .

TABLE 1 – CLINICAL CHARACTERISTICS OF THE PATIENTS

N	19
Age (years)	69 ± 8
Sex (M /F)	13 / 6
Ischemic / Non ischemic etiology	12 / 7
NYHA class	3.19 ± 0.66
SAP (mmHg)	112 ± 9
EF (%)	27.3 ± 3.9
LVEDV (ml)	216 ± 55
EROA (mm²)	37.4 ± 6.4
E/A	2.93 ± 0.91
Restrictive filling pattern (%)	78%
E/E'	22.2 ± 10.2
BNP (pg /ml)	551 ± 287
Stroke index (ml/m²)	36.2 ± 12.6
Systemic vascular resistance (dyne×s×cm⁻⁵)	1634 ± 395
Thoracic fluid content (/kOhm)	44.4 ± 8.2
Acceleration index (/100/s²)	61.2 ± 18.8
ICD +/- biventricular pacing (yes / no)	13 / 6
Pharmacological treatment (%)	
ACE-inhibitors / ARB	88%
β-blockers	81%
Diuretics	100%
Spironolactone	50%
Digitalis	0%
Nitrates	38%

Data are ± 1 SD

SAP = systolic arterial pressure

EF = ejection fraction;

LVEDV = left ventricular end-diastolic volume;

EROA = effective regurgitant orifice area

E/A = ratio between velocity of the E and A wave on Doppler transmitral flow

E/E' = ratio between E and E' waves on Doppler and Tissue Doppler

ARB = angiotensin receptor blockers;

BNP = Brain Natriuretic Peptide

I pazienti sono stati sottoposti ad un esame ecocardiografico (Vingmed Vivid Seven, General Electric-Vingmed, Milwaukee, Wisconsin, USA), le immagini sono state acquisite secondo le linee guida della Società Americana di Ecocardiografia¹².

I parametri presi in analisi sono qui di seguito riportati :

- diametri telediastolico (LVDD) e telesistolico (LVSD) del ventricolo sinistro
- volumi telediastolico (LVDV) e telesistolico (LVSV) del ventricolo sinistro
- frazione di eiezione ventricolare sinistra (FE)
- tempo di rilasciamento isovolumetrico (IVRT)
- velocità di picco dell'onda E (Peak E), velocità di picco dell'onda A (Peak A) del flusso mitralico
- tempo di decelerazione dell'onda E (DT)
- rapporto E/A
- flusso venoso polmonare
- rapporto E/E'
- L'estensione del rigurgito mitralico (EROA) è stata valutata tramite la geometria del jet, l'area del jet, la larghezza della vena contracta e l'area dell'orifizio rigurgitante con il metodo della zone di convergenza del flusso prossimale all'orifizio Proxymal Isovelocity Area (PISA).

Inoltre i pazienti sono stati sottoposti a Bioimpedenziometria toracica secondo le caratteristiche già riportate nelle sezioni precedenti e al dosaggio dei livelli di BNP.

I pazienti venivano trattati con un' infusione endovenosa di levosimendan (Simdax, Abbott Laboratories, Abbott Park, IL) con una dose di carico di $12 \mu\text{g}/\text{kg} \times 10$ minuti e una successiva infusione continua di $0.1 - 0.2 \mu\text{g} / \text{kg}/\text{min}$ per 24 ore.

L'ecocardiogramma veniva eseguito entro 12 ore prima dell'infusione e alla fine dell'infusione e dopo un mese. Contemporaneamente veniva eseguita la Bioimpedenziometria transtoracica e il dosaggio del BNP.

ANALISI STATISTICA

I dati ottenuti sono stati analizzati con il software Origin 7.0 Microcal; MicroCal, Inc., Northampton, Massachusetts, USA. Le variabili continue sono state espresse come media \pm 1 deviazione standard (DS) .

I valori medi tra i gruppi sono stati confrontati mediante in test T di Student o mediante il Mann-Whintney U test.

Le variabili discrete sono state confrontate tramite il test χ^2 .

La correlazione esistente tra le diverse variabili quantitative misurate, è stata valutata mediante regressione lineare (secondo il metodo dei minimi quadrati).

L'analisi di varianza (ANOVA) è stata utilizzata per valutare le differenze tra i dati misurati nei vari gruppi di pazienti. Un valore di $p < 0,05$ è stato considerato statisticamente significativo.

RISULTATI

In basale la maggior parte dei pazienti presentava un profilo di riempimento ventricolare di tipo restrittivo. La severità della disfunzione diastolica espressa dal rapporto E/E' era significativamente correlata al grado di rigurgito mitralico funzionale espresso da EROA e ai livelli di BNP plasmatici Fig 1 a e b. I dati dell'impedenziometria mostravano un pattern emodinamico di bassa portata, elevate resistenze periferiche ed elevato contenuto di fluido intratoracico, i pazienti potevano quindi essere considerato come "cold e wet" secondo la classificazione di Stevenson largamente accettata.¹³

Infatti 18 su 20 pazienti presentavano un valore di TFC superiore a $35/k\Omega$, valore considerato a elevato rischio di instabilizzazione clinica¹⁴.

Durante l'infusione di farmaco e dopo la somministrazione non sono stati registrati effetti collaterali. Il giorno dopo l'infusione la classe NYHA era migliorata da 3.19 ± 0.66 a 1.73 ± 0.13 ($p < 0.05$). La tabella 3 mostra l'effetto dell'infusione sulle variabili in studio in acuto e dopo 4 settimane. Si è osservato un effetto marcato sulla funzione diastolica e sulla severità del rigurgito mitralico, inoltre si è osservata una riduzione significativa del valore di E/E' e dei livelli di BNP e infine un'importante e significativa riduzione dell'EROA da 36 ± 7 a 27 ± 5 mm² ($p < 0.01$).

All'impedenziometria toracica si è osservato come dopo infusione di levosimendan si assisteva a un miglioramento dello stato emodinamico con aumento dell'indice cardiaco, dello stroke volume e dell'ACI (indice di accelerazione) con riduzione delle resistenze periferiche e del TFC ($p < 0,001$)

In particolare 10 dei 20 pazienti studiati raggiungevano uno stato emodinamico di normalità e potevano essere classificati come 'warm end dry' alla classificazione di Stevenson¹³ mentre 10 mostravano ancora un lieve aumento del TFC e potevano essere definiti come " warm and wet" .

Inoltre la riduzione delle resistenze periferiche era correlata alla riduzione dell' EROA e al miglioramento della funzione diastolica espressa dalla riduzione del E/E' fig 4 a e b .

Dopo 4 settimane dall' infusione di Levosimendan, tutte le variabili tendevano a tornare ai valori basali (tabella 3), tuttavia un certo miglioramento clinico ed emodinamico persisteva, per esempio EROA e la disfunzione diastolica risultavano ancora migliori rispetto al basale e anche l'indice ACI, lo stroke index e le resistenze periferiche $p < 0.05$.

TABLE 2. Impedance Cardiography Variables.

Variable	Units	Measurement/Calculation
<i>Blood flow indexes</i>		
Stroke volume (SV)	ml	$VI \times LVET \times VEPT$ (Z-MARC algorithm)
Stroke index (SI)	ml/m^2	SV/BSA
Cardiac Output (CO)	l/min	$SV \times HR$
Cardiac Index (CI)	$l/min/m^2$	CO/BSA
<i>Resistances</i>		
Systemic vascular resistance (SVR)	$dyne \times s \times cm^{-5}$	$[(MAP - CVP)/CO] \times 80$
Systemic vascular resistance index (SVRI)	$dyne \times s \times cm^{-5}/m^2$	$[(MAP - CVP)/CI] \times 80$
<i>Contractility</i>		
Velocity Index (VI)	/1,000/s	$1,000 \times 1^{st} \text{ time derivative}_{max}/\text{baseline impedance}$
Acceleration index (AI)	/100/s ²	$100 \times 2^{nd} \text{ time derivative}_{max}/\text{baseline impedance}$
Pre-ejection period (PEP)	ms	ECG Q-wave to aortic valve opening
Left ventricular ejection time (LVET)	ms	Aortic valve opening to closing
Systolic time ratio (STR)	—	PEP/LVET
Systolic time ratio index (STRI)	/s	STR/RR interval
<i>Cardiac work</i>		
Left stroke work index (LSWI)	$g \times m/m^2$	$(MAP - PCWP) \times SI \times 0.0136$
Left cardiac work index (LCWI)	$kg \times m/m^2$	$(MAP - PCWP) \times CI \times 0.0144$
<i>Fluid status</i>		
Thoracic fluid content (TFC)	/kOhm	$1,000 \times 1/\text{baseline impedance}$

BSA = body surface area;

ECG = electrocardiography; HR = heart rate; MAP = mean arterial pressure; RR interval = 60/heart rate

PCWP = pulmonary capillary wedge pressure (estimated value of 10 mm Hg);

CVP = central venous pressure (estimated value of 10 mm Hg);

PEP = pre-ejection period;

VEPT = volume of electrically participating tissue;

Z -MARC = impedance modulating aortic compliance.

TABLE 3 - Effects of Levosimendan on study variables

	<i>Baseline</i>	<i>After LEVO infusion</i>	<i>After 4 weeks from LEVO infusion</i>
NYHA class	3.19 ± 0.66	1.72 ± 0.13*	2.11 ± 0.14 *
SAP (mmHg)	112 ± 9	105 ± 14 *	115 ± 11 §
EF (%)	27.3 ± 3.9	31.2 ± 4.0 *	30.0 ± 4.5
LVEDV (ml)	214 ± 55	201 ± 47 *	208 ± 49 §
EROA (mm²)	37.4 ± 6.4	26.8 ± 5.1*	31.7 ± 5.2 § *
E/A	2.81 ± 0.95	1.67 ± 0.89 *	2.0 ± 0.7 *
Restrictive filling pattern (%)	15 of 19 (78%)	None	5 of 19 (22%) §*
E/E'	23.01 ± 10.9	13.0 ± 4.6 *	16.9 ± 7.7 §*
BNP (pg/ml)	539 ± 271	272 ± 151 *	378 ± 257 §*
Stroke index (ml/m²)	36.2 ± 12.6	52.8 ± 19.7*	48.3 ± 9.3 §*
Systemic vascular resistance (dyne×s×cm⁻⁵)	1634 ± 395	1105 ± 299*	1427 ± 517 §*
Thoracic fluid content (/kOhm)	44.4 ± 8.2	36.3 ± 5.8*	42.7 ± 9.3 §
Acceleration index (/100/s²)	61.2 ± 18.8	82.6 ± 24.4*	74.3 ± 14.9 §*

Data are ± 1 SD

SAP = systolic arterial pressure

EF = ejection fraction;

LVEDV = left ventricular end-diastolic volume;

EROA = effective regurgitant orifice area

E/A = ratio between velocity of the E and A wave on Doppler transmitral flow

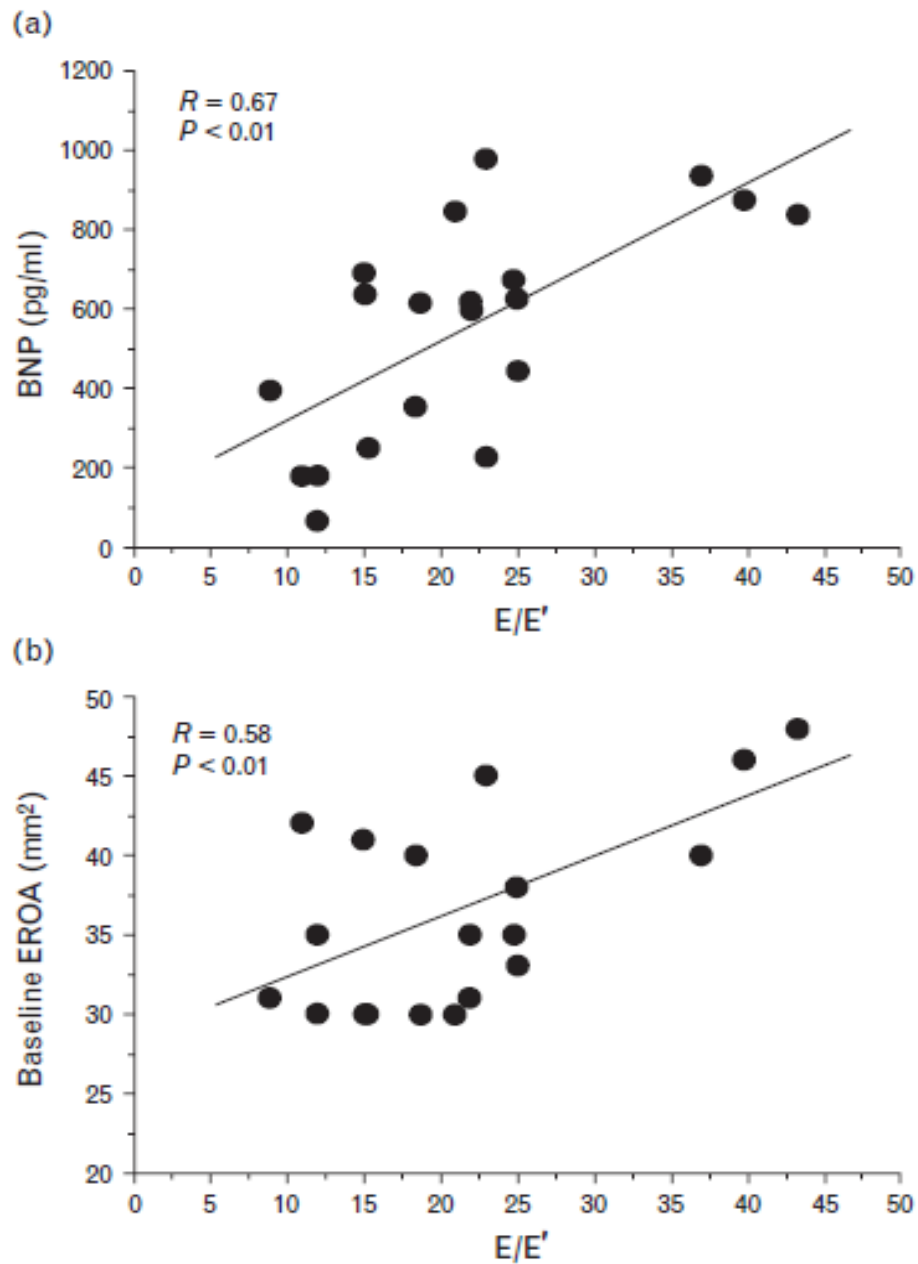
E/E' = ratio between E and E' waves on Doppler and Tissue Doppler

ARB = angiotensin receptor blockers;

BNP = Brain Natriuretic Peptide

* = p < 0.05 vs baseline

§ = p < 0.05 vs drug infusion

Fig. 1

Severity of diastolic dysfunction expressed by E/E' and its relationship with plasma levels of brain natriuretic peptide (a) and the degree of mitral regurgitation (b) in baseline conditions before levosimendan infusion. BNP, brain natriuretic peptide; E/E', ratio between E and E' waves on Doppler and tissue Doppler; EROA, effective regurgitant orifice area.

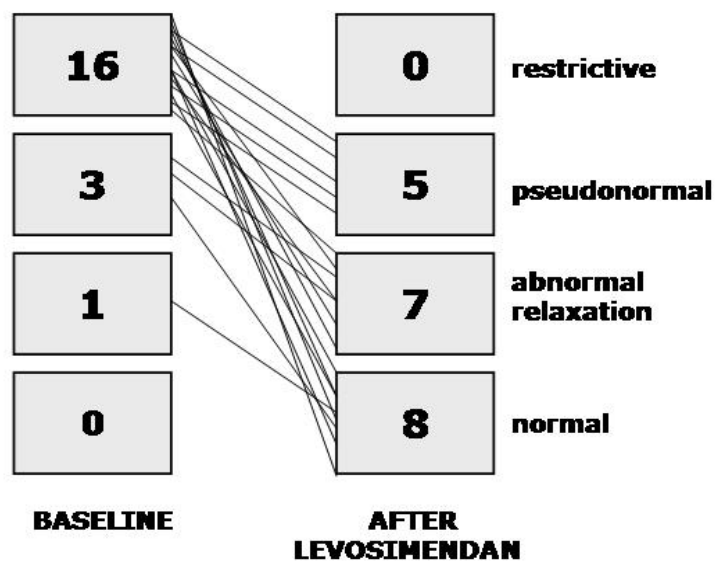
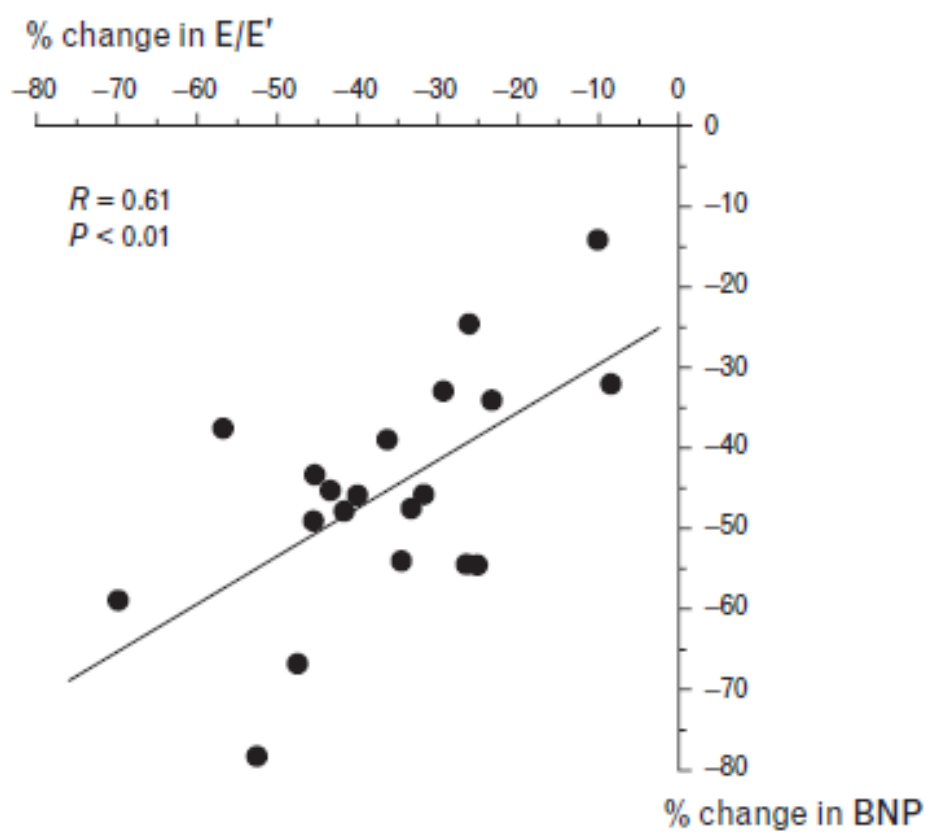
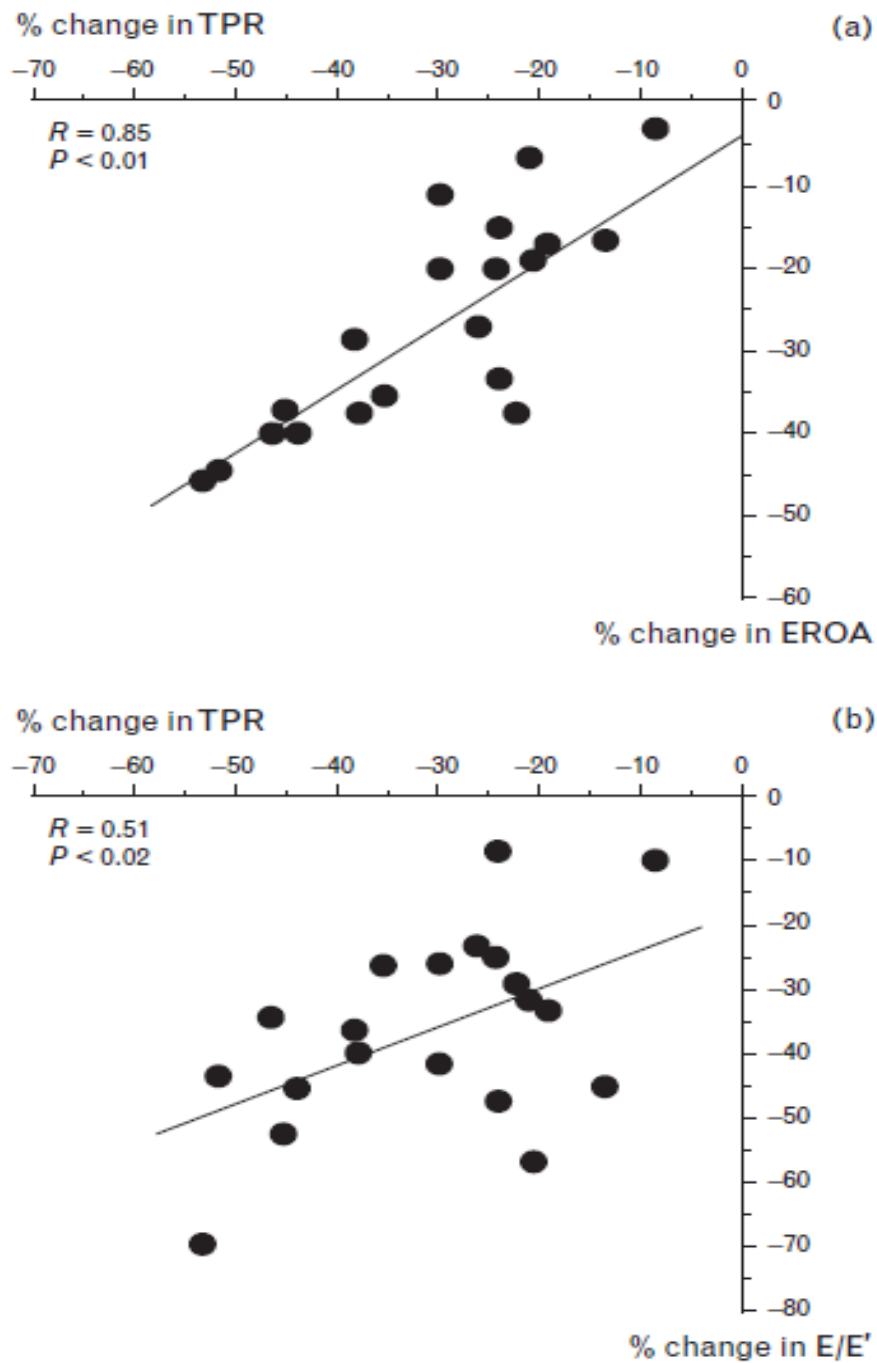


FIGURE 2 - Improvement in diastolic function (expressed by the multiparametric analysis of both Doppler and TDI echocardiography) after the infusion of Levosimendan.

Fig. 3

Significant relationship between changes in brain natriuretic peptide levels and in E/E' values after the infusion of levosimendan. BNP, brain natriuretic peptide; E/E' , ratio between E and E' waves on Doppler and tissue Doppler.

Fig. 4

Significant relationship between changes in total peripheral resistances and changes in brain natriuretic peptide levels (a) and in E/E' values (b) after the infusion of levosimendan. EROA, effective regurgitant orifice area; TPR, total peripheral resistances.

DISCUSSIONE

In questo studio pilota abbiamo valutato l'utilizzo di levosimendan in pazienti con scompenso cardiaco cronico e avanzato e rigurgito mitralico severo.

L'effetto favorevole del levosimendan sulla funzione sistolica e sugli indici neuroormonali è ben noto¹⁵ e recenti studi hanno indicato che il farmaco può avere effetti positivi anche sulla funzione diastolica¹⁶. I nostri dati confermano queste osservazioni infatti gli effetti più rilevanti dell'infusione di farmaco si sono osservati sulla funzione diastolica.

La fase di rilasciamento diastolico è data da una sequenza di eventi intercorrelati tra loro influenzati da variazioni nelle condizioni di carico del ventricolo sinistro e da proprietà intrinseche della cellula miocardica¹⁷. Discernere se la causa di tale miglioramento sia legata alle proprietà di sensibilizzazione al calcio del farmaco o all'effetto vasodilatante va al di là del nostro studio, possiamo tuttavia richiamare l'attenzione sulla relazione tra la variazione delle resistenze periferiche e il valore di E/E' suggerendo la rilevanza della manipolazione del post carico sulle proprietà di rilasciamento del ventricolo sinistro¹⁸.

La riduzione della severità del rigurgito mitralico funzionale indotto acutamente da levosimendan potrebbe avere una rilevanza clinica poiché in pazienti con rigurgito mitralico l'effetto favorevole della terapia medica è associato a una riduzione dell'EROA simile a quello osservato nel nostro studio¹⁹.

In basale abbiamo rilevato una significativa correlazione tra EROA e gli indici di disfunzione diastolica e successivamente la riduzione di

EROA era correlata al grado di miglioramento nella funzione diastolica. Inoltre le variazioni di EROA erano correlate a quelle delle resistenze periferiche. Poiché il rigurgito mitralico funzionale è una condizione multifattoriale correlata ad una varietà di anomalie locali ed è negativamente influenzato dal post carico⁵, qualsiasi variazione di questi fattori potrebbe aver determinato la sua parziale regressione. Possiamo quindi concludere che sia le proprietà di sensibilizzazione al calcio che quelle vasodilatanti del levosimendan potrebbero giocare un ruolo importante nel ridurre il rigurgito mitralico funzionale, ma le variazioni del post carico probabilmente sono più rilevanti dopo esposizione acuta.

Dopo 4 settimane dall'infusione abbiamo eseguito un'ulteriore valutazione del paziente, aspettandoci la completa scomparsa dell'attività farmacologica sia del farmaco che dei suoi metaboliti^{20,21,22}.

L'osservazione che un lieve miglioramento era ancora presente in alcune variabili è stato inaspettato, un'ipotesi potrebbe essere che la combinazione di un miglioramento emodinamico acuto associato al miglioramento della funzione sistolica e diastolica, comportando una riduzione del grado di rigurgito mitralico potrebbe aver interrotto uno dei vari circoli viziosi che favoriscono la progressione e il peggioramento dello scompenso cronico avanzato.

Infine possiamo concludere che l'infusione acuta di levosimendan in pazienti con scompenso cardiaco cronico avanzato e rilevante rigurgito mitralico funzionale migliora la disfunzione diastolica, riduce il rigurgito mitralico e modula l'attivazione neuroormonale. Questi effetti possono riflettere la combinazione della sensibilizzazione al calcio e delle proprietà vasodilatanti del farmaco, e persistono parzialmente dopo un mese dall'infusione. Questo

studio pilota tuttavia presenta alcuni limiti legati alla bassa numerosità della popolazione in studio, la mancanza di un confronto con placebo e l'utilizzo di una metodica di valutazione emodinamica solo indiretta, seppur affidabile²³, sarà quindi necessario un piu' ampio studio randomizzato per valutare gli effetti di un trattamento cronico e periodico con il farmaco, infatti un utilizzo ripetuto e prolungato di levosimendan potrebbe rappresentare un utile, addizionale approccio terapeutico in pazienti selezionati²⁴.

BIBLIOGRAFIA

1. Yiu SF, Enriquez-Sarano M, Tribouilloy C, Seward, JB, Tajik AJ Determinants of the degree of functional mitral regurgitation in patients with systolic left ventricular dysfunction. *Circulation* 2000; 102: 1400-6
2. Lancellotti P, Gerard PL, Pierard LA. Long-term outcome of patients with heart failure and dynamic functional mitral regurgitation. *Eur Heart J* 2005; 26: 1528-32.
3. Metra M, Ponikowski P, Dickstein K, McMurray JJ, Gavazzi A, Bergh CH, Fraser AG, Jaarsma T, Pitsis A, Mohacsi P, Böhm M, Anker S, Dargie H, Brutsaert D, Komajda M, for the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Advanced chronic heart failure: A position statement from the Study Group on Advanced Heart Failure of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2007; 9: 684-94.
4. Carabello BA. The Current Therapy for Mitral Regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 319-26
5. Stevenson LW, Bellil D, Grover-McKay M, Brunken RC, Schwaiger M, Tillisch JH, Schelbert HR. Effects of afterload reduction (diuretics and vasodilators) on left ventricular volume and mitral regurgitation in severe congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1987; 60: 654-8.
6. Packer M, Carver JR, Rodeheffer RJ Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure: The PROMISE Study Research Group. *N Engl J Med* 1991; 325: 1468-75
7. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJV, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, Stromberg A, van Veldhuisen DJ, Atar D, Hoes AW, Keren A, Mebazaa A, Nieminen M, Priori SG, Swedberg K. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2008; 10: 933-89.
8. De Luca L, Colucci WS, Nieminen MS, Massie BM, Gheorghiade M. Evidence-based use of levosimendan in different clinical settings. *European Heart Journal* 2006; 27: 1908-20
9. Mebazaa A, Nieminen MS, Packer M, Cohen-Solal A, Kleber FX, Pocock SJ, Thakkar R, Padley RJ, Pöder P, Kivikko M; SURVIVE Investigators. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE Randomized Trial. *JAMA* 2007; 297: 1883-91.
10. Takahashi R, Endoh M. Dual regulation of myofilament Ca⁺⁺ sensitivity by levosimendan in normal and acidotic conditions in aequorin-loaded canine ventricular myocardium. *Br J Pharmacol* 2005; 145: 1143-52.
11. Kaheinen P, Pollesello P, Levijoki J, Haikala H. Levosimendan increases diastolic coronary flow in isolated guinea-pig heart by opening ATP-sensitive potassium channels. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001; 37: 367-74.
12. Gerhard-Herman M, Gardin JM, Jaff M, Mohler E, Roman M, Naqvi TZ and the American Society of Echocardiography and the Society of Vascular Medicine and Biology. Guidelines for noninvasive vascular laboratory testing. *J Am Soc Echocardiogr* 2006; 19: 955-72

13. Nohria A, Tsang SW, Fang JC, Lewis EF, Jarcho JA, Mudge GH, Stevenson LW. Clinical assessment identifies hemodynamic profiles that predict outcomes in patients admitted with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1797–1804.
14. Packer M, Abraham WT, †Mehra MR, Yancy CW, Lawless CE, Mitchell JE, Smart FW, Bijou R, O'Connor CM, Massie BM, Pina IL, Greenberg BH, Young JB, Fishbein DP, Hauptman PJ, Bourge RC, Strobeck JE, Murali S, Schocken D, Teerlink JR, Levy WC, Trupp RJ, Silver MA, for the Prospective Evaluation and Identification of Cardiac Decompensation by ICG Test (PREDICT) Study Investigators and Coordinators. Utility of impedance cardiography for the identification of short term risk of clinical decompensation in stable patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 2245–2252.
15. Parissis JT, Adamopoulos S, Farmakis D, Filippatos G, Paraskevaïdis I, Panou F, Iliodromitis E, Kremastinos DT. Effects of serial levosimendan infusions on left ventricular performance and plasma biomarkers of myocardial injury and neurohormonal and immune activation in patients with advanced heart failure. *Heart*. 2006; 92: 1768-72.
16. Jörgensen K, Bech-Hanssen O, Houltz E, Ricksten SE. Effects of levosimendan on left ventricular relaxation and early filling at maintained preload and afterload conditions after aortic valve replacement for aortic stenosis. *Circulation* 2008; 117: 1075-81
17. Little WC, Downes TR. Clinical evaluation of left ventricular diastolic performance. *Prog Cardiovasc Dis* 1990; 32: 273-290
18. 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.
19. Rosario LB, Stevenson LW, Solomon SD, Lee RT, Reimold SC. The mechanism of decrease in dynamic mitral regurgitation during heart failure treatment: importance of reduction in the regurgitant orifice size. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1819 –1824.
20. Erdei N, Papp Z, Pollesello P, Edes I, Bagi Z. The levosimendan metabolite OR-1896 elicits vasodilation by activating the K_{ATP} and BK_{Ca} channels in rat isolated arterioles. *Br J Pharmacol* 2006; 148: 696-702
21. Lilleberg J, Laine M, Palkama T, Kivikko M, Pohjanjousi P, Kupari M. Duration of the haemodynamic action of a 24-h infusion of levosimendan in patients with congestive heart failure. *Eur J Heart Fail* 2007; 9: 75-82
22. McLean AS, Huang SJ, Nalos M, Ting I, Duration of the beneficial effects of Levosimendan in decompensated heart failure as measured by echocardiographic indices and B-type Natriuretic Peptide. *J Cardiovasc Pharmacol* 2005; 46: 830-5
23. Tang WH, Tong W. Measuring impedance in congestive heart failure: current options and clinical applications. *Am Heart J*. 2009; 157: 402-11.
24. Parissis JT, Rafouli-Stergiou P, Paraskevaïdis I, Mebazaa A. Levosimendan: from basic science to clinical practice. *Heart Fail Rev* 2009; Epub 2008

4.2

EFFETTI DELLA RESPIRAZIONE GUIDATA A BASSA FREQUENZA IN PAZIENTI AFFETTI DA SCOMPENSO CARDIACO CRONICO

Rimanendo in ambito terapeutico durante i nostri studi abbiamo voluto testare l'efficacia di un diverso tipo di approccio terapeutico, non farmacologico, in pazienti affetti da scompenso cardiaco, basato sull'utilizzo di un training di respirazione guidata a basse frequenze.

Le anomalie respiratorie sono molto frequenti nei pazienti affetti da scompenso cardiaco particolarmente durante il sonno, dal respiro superficiale al respiro di Cheyne-Stokes, e queste anomalie diventano meno frequenti fino talvolta a scomparire quando migliora lo stato funzionale del paziente¹⁻⁴.

La presenza di queste anomalie, specialmente se presenti anche durante il giorno, è un indicatore prognostico negativo³.

Si ipotizza che le anomalie respiratorie esprimano una severa forma di degenerazione del controllo neurologico centrale delle funzioni respiratorie e cardiovascolari nello scompenso cardiaco cronico²⁻⁵. L'analisi spettrale della variabilità della frequenza cardiaca e della frequenza respiratoria ha mostrato che la maggior parte delle oscillazioni della frequenza cardiaca alle frequenze molto basse nello spettro della frequenza può derivare da un pattern respiratorio anomalo^{2,6}.

Inoltre si è visto che se i pazienti sono guidati a respirare regolarmente, le anomalie spettrali tendono a scomparire⁷⁻⁹ e la tolleranza allo sforzo migliora.

Tuttavia è ancora in dibattito se la correzione di questo pattern respiratorio anomalo possa migliorare la prognosi del paziente, Mancini et al. hanno dimostrato una risposta favorevole ad un periodo di specifico allenamento dei muscoli respiratori nello scompenso cardiaco avanzato¹⁰, ma altri gruppo hanno invece negato che l'intervento sulla respirazione possa portare a significativi benefici¹¹⁻¹³.

Durante questo studio abbiamo voluto sondare se l'utilizzo di uno strumento elettronico attualmente in commercio che guida in maniera interattiva il soggetto, attraverso l'utilizzo di diversi toni musicali, verso un respiro lento forzato ad una bassa frequenza, (inferiore a 10 respiri al minuto) possa migliorare lo stato clinico e funzionale in pazienti con scompenso cardiaco cronico da moderato a severo.

METODI

Sono stati randomizzati 24 pazienti (18 maschi e 6 femmine) dopo un periodo di sei settimane di riabilitazione convenzionale che nonostante una terapia farmacologica ottimale secondo le Linee Guida internazionali¹⁴ presentassero una classe NYHA II-III. Le caratteristiche cliniche dei pazienti sono riassunte nella tabella 1.

Criteri di inclusione erano:

- frazione di eiezione inferiore a 40%
- classe NHYA II-III
- VO₂ di picco ≤ a 16 mL/Kg*min al test cardiopolmonare

Criteri di esclusione:

- disturbi del ritmo
- recente chirurgia
- BPCO severa
- Anomalie note del pattern respiratorio
- Desaturazioni significative durante la veglia

I pazienti venivano randomizzati in due gruppi, il primo proseguiva la terapia standard e il secondo in aggiunta alla terapia standard veniva istruito all'utilizzo dello strumento per la respirazione (RESPeRATE, inerCure Ltd, Lod, Israel), tale strumento si era già dimostrato utile nel trattamento non farmacologico e nella gestione dei pazienti con ipertensione arteriosa¹⁵.



Dopo l'arruolamento e la valutazione basale i pazienti venivano randomizzati al gruppo controllo o al gruppo che eseguiva il training respiratorio e alla fine del periodo di trattamento che durava 10 settimane venivano ripetute le valutazioni basali nello specifico: ecocardiogramma, test da sforzo cardiopolmonare, questionario Minnesota Quality of Life. I pazienti che partecipavano al training respiratorio venivano istruiti con attenzione sull'utilizzo dello strumento, veniva richiesto di eseguire due separate sessioni della durata di 18 minuti di respiro controllato dallo strumento, durante i primi tre minuti lo strumento misurava il respiro spontaneo del paziente per settare i toni musicali su di esso poi nei successivi 15 minuti lo strumento aiutava il paziente a rallentare la sua frequenza respiratoria fino a meno di 10 respiri al minuto. Questo range è stato selezionato poiché si è dimostrato indurre modifiche favorevoli sul controllo cardiaco autonomo in soggetti normali e in pazienti

con scompenso cardiaco⁸. Lo strumento è dotato di un sensore per l'attività respiratoria e dopo aver monitorato l'attività respiratoria spontanea del soggetto crea una melodia formata da due toni differenti con un tono alto per l'inspirazione e un tono basso per l'espiazione, il soggetto deve semplicemente imparare a sincronizzare il suo respiro con il pattern musicale proposto che progressivamente porta ad un aumento della durata del tono musicale e una conseguente riduzione della frequenza respiratoria . Lo strumento inoltre memorizza i dati della sessione e si ferma automaticamente dopo 15 minuti di utilizzo.

I pazienti ricevevano inoltre uno strumento per la misurazione della pressione arteriosa (Omron Heathcare, kyoto, Japan).

Come già riportato i pazienti venivano inoltre sottoposti a

- Ecocardiogramma, utilizzando lo strumento Sequioia C505 (Siemens, mountain View, Calif) durante il quale venivano acquisiti in cieco i seguenti parametri : diametri e spessori ventricolari, frazione di eiezione con il metodo di Simpson, funzione diastolica, presenza e grado di insufficienza mitralica, pressione polmonare.
- Test cardiopolmonare utilizzando lo strumento Sensor Medics 2900 Pulmonary Function Test System (Sensor Medics, Loma Linda, CA, USA) con una valutazione iniziale della funzione respiratoria misurando la capacità vitale forzata (FVC) e il volume espiratorio al primo secondo (FEV1), quindi l'esercizio veniva eseguito in cyclette con test a rampa di 10 w al minuto con misurazione del consumo di ossigeno VO₂, produzione di biossido di carbonio VCO₂, ventilazione al minuto (VE L/min), volume corrente (VT) e frequenza respiratoria, la soglia anaerobica veniva calcolata con il metodo della Vslope come descritto da Wasserman¹⁶

- Valutazione della Qualità di Vita per mezzo del Questionario Minnesota che permette di valutare in maniera quantitativa la percezione della qualità della vita del paziente affetto da scompenso cardiaco per mezzo di una serie di domande standardizzate, un basso punteggio corrisponde ad una migliore qualità di vita, un punteggio alto indica una peggiore qualità di vita e sembra essere associato a una minor sopravvivenza ^{17,18}.

ANALISI STATISTICA

I dati sono stati espressi come media \pm deviazione standard.

Per le variabili continue e il confronto tra i due gruppi è stato eseguito un t test di Student a due code.

Per verificare le differenze delle medie tra i due gruppi abbiamo utilizzato l'ANOVA ad una via con successivo test di Bonferroni.

Per confrontare le variabili dicotome abbiamo utilizzato il test χ^2 .

Un valore di $p < 0,05$ è stato considerato statisticamente significativo.

RISULTATI

Lo strumento è stato ben accettato dai pazienti e la compliance è risultata elevata come dimostrato dai dati scaricati dallo strumento, infatti il 90% delle sessioni prescritte è stato completato.

La tabella 2 descrive nel dettaglio l'effetto del training respiratorio di 10 settimane su tutte le variabili in studio.

TABLE 1 - BASELINE CHARACTERISTICS OF THE TWO GROUPS OF PATIENTS

	TREATED	CONTROLS	P (unpaired t-test or χ^2 test)
N	12	12	
age (range)	64 ± 9	62.8 ± 10	0.38
Males/Females	9 / 3	9 / 3	0.32
Ischemic / non ischemic	9 / 3	8 / 4	0.29
NYHA	2.84±0.02	2.72±0.03	0.89
EF %	32.5 ± 6.3	33.2 ± 4.4	0.35
Peak VO₂ ml/Kg/min	12.2 ± 3.4	13.4 ± 4.4	0.19
ATVO₂ ml/Kg/min	8.8 ± 2.6	9.3 ± 5.6	0.28
O₂ pulse ml/beat	8.5 ± 2.4	9.1 ± 3.2	0.36
Peak VEVC_O₂	39.9 ± 5.6	41.3 ± 11.4	0.43
FEV₁ %	71 ± 14	72 ± 11	0.48
β-blockers %	58	60	NS
ACE-inhibitors %	75	80	NS
AT-2 inhibitors %	33	20	NS
Digitalis %	8,3	11	NS
Diuretics %	91,6	88	NS

EF (%) = left ventricular ejection fraction

ATVO₂ % = VO₂ at anaerobic threshold

VEVC_O₂ = ratio between ventilation and CO₂ flow

FEV₁ % = forced expiratory volume at 1 sec expiration

TABLE 2 – EFFECTS OF TREATMENT OR TIME IN THE TWO GROUPS OF PATIENTS

TREATED (n = 12)	NYHA	EF %	SBP (mmHg)	DBP (mmHg)	PAP (mmHg)	Maximal workload (Watts)	pVO ₂ (ml/Kg/min)	ATVO ₂ (ml/Kg/min)	O ₂ pulse (ml/beat)	VEVCO ₂	FEV ₁ %	MQOL score
<i>Baseline</i>	2.84 ± 0.02	32 ± 6	121±17	81 ± 12	49± 17	74±25	12.2 ± 3.4	8.8 ± 2.6	8.5 ± 2.4	41±6	71±14	41.4 ± 18.5
<i>Home-based paced breathing</i>	1.78±0.02*§	39 ± 9*§	112±15*	76 ± 11	38± 9*§	85±20*§	14.1±3.2*	10.4±2.0*	9.3 ± 2.9*§	37±5*§	78±16*§	31.0 ±18.0*§

CONTROLS (n = 12)	NYHA	EF %	SBP (mmHg)	DBP (mmHg)	PAP (mmHg)	Maximal workload (Watts)	pVO ₂ (ml/Kg/min)	ATVO ₂ (ml/Kg/min)	O ₂ pulse (ml/beat)	VEVCO ₂	FEV ₁ %	MQOL score
<i>Baseline</i>	2.72±0.03	33 ± 4	111±11	77 ± 9	45±13	75±21	13.4 ± 4.4	9.3±5.6	9.1 ± 3.2	41 ± 11	72 ± 11	39.8 ± 15.5
<i>After 10 weeks</i>	2.78±0.02§	32 ± 5§	110±10	77 ± 14	46±15§	72±18§	13.6 ± 3.9	9.0 ± 6.4	9.6 ± 4.9§	43 ± 9§	71 ± 13§	40.6±13 .5§

EF % = left ventricular ejection fraction

SBP = Systolic Blood Pressure

DBP = Diastolic blood pressure

PAP = Pulmonary Artery Pressure

ATVO₂ % = VO₂ at anaerobic threshold

VEVCO₂ = ratio between ventilation and CO₂ flow

FEV₁ % = forced expiratory volume at 1 sec expiration

* **P < 0.05** vs Baseline (within group, two-tails paired T test)

§ **P < 0.05** between groups after 10 weeks (ANOVA)

PRESSIONE ARTERIOSA

Il gruppo di pazienti trattati, normotesi in basale, presentava una lieve riduzione dei valori di pressione arteriosa sistolica, tale variazione era significativamente correlato al valore pressorio iniziale, più alto era il valore di pressione sistolica iniziale, maggiore era la sua riduzione ($R=0.68$, $p<0.001$)

CLASSE NYHA

Si è osservato un miglioramento della classe NYHA nei pazienti trattati da 2.84 ± 0.02 a 1.78 ± 0.02 ($p< 0.05$) che non è stato rilevato nel gruppo di controllo

ECOCARDIOGRAMMA

I pazienti che eseguivano il training presentavano un miglioramento della frazione di eiezione e una riduzione della PAP rispettivamente da $32\pm 6\%$ a $39\pm 9\%$ ($p< 0.01$) e da 49 ± 17 mmHg a 38 ± 9 mmHg ($p<0.01$), variazioni significative a confronto con quelle osservate nel gruppo di controllo. L'entità della variazione di FE non era correlata con il valore iniziale, invece per quanto riguarda la PAP il miglioramento era maggiore nei pazienti con PAP più alta in basale (Figura 1).

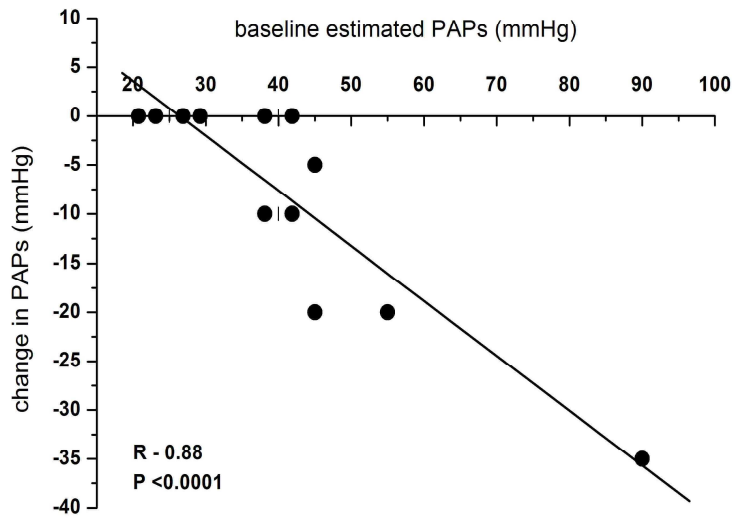


Fig.1 Relationship between baseline PAPs and its changes in the group of patients who underwent paced breathing training. A greater effect was observed in patients with higher PAPs at baseline.

TEST DA SFORZO CARDIOPOLMONARE

Dopo il periodo di respiro controllato si è osservato un miglioramento significativo di diverse variabili al test cardiopolmonare tra cui il carico di lavoro massimo (da 74 ± 25 a 85 ± 20 W, $p < 0.01$), Polso O₂ (da 8.5 ± 2.4 a 9.3 ± 2.9 ml/beat, $p < 0.05$), VEVC_{O₂} (da 41 ± 6 a 37 ± 5 , $p < 0.05$). Inoltre si è osservato un lieve miglioramento nella funzionalità polmonare nel gruppo trattato rispetto al gruppo di controllo (FEV₁ da $71 \pm 14\%$ a

78±16%, p<0.05 ANOVA). Altre variabili tra cui la VO2 di picco e la AT non hanno mostrato variazioni significative tra i due gruppi sebbene tendevano ad un miglioramento nel gruppo trattato.

TEST MINNESOTA per la QUALITA' DI VITA

Nel gruppo di pazienti che eseguiva il Training respiratorio il punteggio al questionario era significativamente più basso di quello ottenuto prima del trattamento da 41.4±18.5a 31.0±18.0 (p<0.01).

DISCUSSIONE

Questo studio pilota ha dimostrato come in pazienti con scompenso cardiaco cronico moderato un breve periodo di training respiratorio a bassa frequenza guidato da uno strumento possa comportare il miglioramento di vari parametri tra cui la classe NYHA, variabili ventilatorie durante l'esercizio, funzione polmonare e ventricolare sinistra con un lieve ma significativo recupero della capacità aerobica. Tali risultati sono stati ottenuti attraverso l'utilizzo di uno strumento semplice e di facile utilizzo.

RASPeRATE è stato approvato da FDA come trattamento non farmacologico in pazienti con ipertensione arteriosa¹⁹⁻²².

La riabilitazione basata sull'esercizio fisico tradizionale richiede da tre a sei mesi per produrre un miglioramento significativo della capacità di esercizio in pazienti con scompenso cardiaco²³⁻²⁵. Nel nostro studio dopo 10 settimane di respiro lento si sono osservati miglioramenti di frazione di eiezione, pressione polmonare e di alcuni dei parametri misurati al test da sforzo. Questi effetti

potrebbero derivare da un miglioramento della meccanica ventilatoria e da una modulazione dei riflessi di regolazione cardiopolmonare, l'analisi della modulazione autonoma non era prevista in questa fase preliminare di studio tuttavia i dati ottenuti in pazienti con scompenso cardiaco cronico²⁶ e in altri ambiti clinici²⁷ mostrano che il respiro lento, a prescindere dal metodo utilizzato per il suo raggiungimento, migliora la sensibilità barocettiva.

In conclusione possiamo dire che il training respiratorio volto a rallentare la frequenza respiratoria può essere utilizzato con successo e in maniera semplice e pratica per la riabilitazione dei pazienti con scompenso cardiaco portando a miglioramenti soggettivi e obiettivi.

BIBLIOGRAFIA

1. Fanfulla F, Mortara A, Maestri R, Pinna GD, Bruschi C, Corbelli F, Rampolla C. The development of hyperventilation in patients with chronic heart failure and Cheyne-Stokes respiration. *Chest* 1998; 114:1083-1090
2. Mortara A, Sleight P, Pinna GD, Maestri R, Prpa A, La Rovere MT, Cobelli F, Tavazzi L. Abnormal awake respiratory patterns are common in chronic heart failure and may prevent evaluation of autonomic tone by measurements of heart rate variability. *Circulation* 1997; 96: 246-52
3. Mortara A, Bernardi L, Pinna G, Spadacini G, Maestri R, Dambacher M, Muller C, Sleight P, Gavazzi L, Rosckamm H, Frey AW. Alteration of breathing in chronic heart failure: clinical relevance of arterial oxygen saturation instability. *Clin Sci* 1996;91 (Suppl):72-74
4. Dowell, Buckley; Cohen, Whalen, Sieker. Cheyne-Sokes respiration. A review of clinical manifestation and critique of physiological mechanism. *Arch Intern Med* 1971; 127: 712-726
5. Parati G, Saul JP, Di Rienzo M, Mancia G. Spectral analysis of blood pressure and heart rate variability in evaluating cardiovascular regulation. A critical appraisal. *Hypertension* 1995; 25: 1276-1286
6. Goso Y, Asanoi H, Ishise H, Kameyama T, Hirai T, Nozawa T, Takashima S, Umeno K, Inoue H. Respiratory modulation of muscle sympathetic nerve activity in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2001; 104: 418-23.
7. Hirsch JA, Bishop B. Respiratory sinus arrhythmia in humans: how breathing pattern modulates heart rate. *Am J Physiol*. 1981;241:H620-H629.
8. Bernardi L, Spadaccini G, Bellowon J, Harijc R, Roskamm H, Frey AW. Effect of breathing rate on oxygen saturation and exercise performance in chronic heart failure. *Lancet* 1998; 351:1308-1311.
9. Mortara A., Bernardi L., Pinna G., Spadacini G., Maestri R. et al. Association between Hemodynamic impairment and Cheyne-Stokes respiration and periodic breathing in chronic stable congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1999; 84: 900-904
10. Mancini DM, Henson D, La Manca J, Donchez L, Levine S. Benefit of selective respiratory muscle training on exercise capacity in patients with chronic congestive heart failure. *Circulation* 1995; 91:320-329
11. Calverley PM. Nasal CPAP in cardiac failure: case not proven. *Sleep* 1996; 19: S236-S239.
12. Liston R, Deegan PC, McCreery C, Costello R, Maurer B, Nicholas WT. Haemodynamic effects of nasal continuous positive airway pressure in severe congestive heart failure. *Eur. spir J* 1995; 8: 430-435.
13. Johnson PH, Cowley AJ, Kinnear WJM. A randomized controlled trial of inspiratory muscle training in stable chronic heart failure. *Eur Heart J* 1998; 19: 1249-1253

14. The Task Force for diagnosis and treatment of chronic heart failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005). *Eur Heart J* 2005; 26:1115-40.
15. Schein M, Gavish B, Herz M, Rosner-Kahana D, Naveh P, Knishkowsky B, Zlotnikov E, Ben-Zvi N, Melmed RN. Treating hypertension with a device that slows and regularizes breathing: a randomised, double-blind controlled study. *J Human Hypertens* 2001; 15: 971-978.
16. Chapter 3. In: *Principles of exercise testing and interpretation*. Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, Casaburi R, Whipp BJ (Eds). Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 1999, pp 62-94
17. Konstan V, Salem D, Pouleur H *et al*. Baseline quality of life as a predictor of mortality and hospitalization in 5025 patients with congestive heart failure. SOLVD Investigations. Studies of Left Ventricular Dysfunction Investigators. *Am J Cardiol* 1996; 15 (78): 890-5.
18. Hülsmann M, Berger R, Sturm B, Bojic A, Woloszczuk W, Bergler-Klein J and Pacher R. Prediction of outcome by neurohumoral activation, the six-minute walk test and the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire in an outpatient cohort with congestive heart failure *Eur Heart J* 2002; 23: 886-891
19. Schein M, Gavish B, Herz M, Rosner-Kahana D, Naveh P, Knishkowsky B, Zlotnikov E, Ben-Zvi N, Melmed RN. Treating hypertension with a device that slows and regularizes breathing: a randomised, double-blind controlled study. *J Human Hypertens* 2001; 15: 971-978.
20. Meles E, Giannattasio C, Failla M, Gentile G, Capra A, Mancica G. Nonpharmacologic treatment of hypertension by respiratory exercise in the home setting. *Am J Hypert* 2004; 17:370-374
21. Elliot WJ, Izzo JL Jr. Device-guided breathing to lower blood pressure: case report and clinical overview. *Medscape General Medicine* 2006; 8 (3).
22. Parati G, Izzo J, Gavish B. Respiration and blood pressure. In: *The Essential of High Blood Pressure, Hypertension Primer, Fourth Edition*; J.L.Izzo, D.A.Sica, H.R.Black Eds; Woulters-Kluwer -American Heart Association, Dallas, Texas; 2008: 136- 138.
23. Belardinelli R, Georgiou D, Cianci G, Purcaro A. Randomized, controlled trial of long-term moderate exercise training in chronic heart failure: effects on functional capacity, quality of life and clinical outcome. *Circulation* 1999:1173-1182
24. Malfatto G, Branzi G, Riva B, Sala L, Leonetti G, Facchini M. Recovery of cardiac autonomic responsiveness with low-intensity physical training in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2002; 4:159-166
25. Piepoli MF, Davos C, Francis DP, Coats AJ; ExTraMATCH Collaborative. Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH). *Brit Med J* 2004; 328:189-95.
26. Bernardi L, Porta C, Spicuzza L, Bellwon J, Spadacini G, Frey AW, Yeung LY, Sanderson JE, Pedretti R, Tramarin R. Slow breathing increases

arterial baroreflex sensitivity in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2002;105:143-5.

27. Bilo G, Caldara G, Styckiewicz K, Giglio A, Savia G, Castiglioni P, Mancina G, Parati G. Sea level training to paced slow breathing prolongs its positive effects on arterial oxygen content and autonomic cardiac modulation under exposure to altitude hypobaric hypoxia *Eur Heart J* 2006; 27 (Suppl); 4074