

Scompenso cronico

- Gestione specialistica -

Dott.ssa Paola Novara
UO Cardiologia Castel San Giovanni

Gestione specialistica

- 1) Terapia farmacologica
- 2) Terapia non farmacologica

1) Farmaci a prescrizione specialistica

- Ivabradina (Procoralan®)
- Sacubitril/Valsartan (Entresto®)

Ivabradina

1) Trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica (obiettivo FC 60-70 bpm)

Pazienti in classe NYHA da II a IV con disfunzione sistolica, in ritmo sinusale e $FC \geq 70$ bpm

- in associazione a beta-bloccante
- o nel caso in cui la terapia beta-bloccante sia controindicata o non tollerata

- LG ESC 2016 – Scompenso cardiaco

If-channel inhibitor

Ivabradine should be considered to reduce the risk of HF hospitalization or cardiovascular death in symptomatic patients with LVEF $\leq 35\%$, in sinus rhythm and a resting heart rate ≥ 70 bpm despite treatment with an evidence-based dose of beta-blocker (or maximum tolerated dose below that), ACE-I (or ARB), and an MRA (or ARB).

IIa

B

Ivabradine should be considered to reduce the risk of HF hospitalization and cardiovascular death in symptomatic patients with LVEF $\leq 35\%$, in sinus rhythm and a resting heart rate ≥ 70 bpm who are unable to tolerate or have contra-indications for a beta-blocker. Patients should also receive an ACE-I (or ARB) and an MRA (or ARB).

IIa

C

2) Trattamento sintomatico dell'angina pectoris cronica stabile

In pazienti con coronaropatia, ritmo sinusale e $FC \geq 70$ bpm

- che non sono in grado di tollerare o che hanno una controindicazione all'uso dei beta-bloccanti
- o in associazione ai beta-bloccanti nei pazienti non adeguatamente controllati con una dose ottimale di beta-bloccante

Posologia



- Dose iniziale: 5 mg BID nei pazienti di età inferiore a 75 anni (se >75 anni partire con 2.5 mg BID), ai pasti.
- Dopo 3-4 settimane se il paziente è ancora sintomatico, se tollera bene il farmaco e FC > 60 bpm, la dose può essere aumentata fino ad un max di 7,5 mg BID.

Non è necessario alcun adattamento della dose nei pazienti con insufficienza renale e $ClCr > 15$ ml/min

Effetti avversi

- Gli eventi avversi sono dose-correlati.
- Tra i più comuni: fenomeni luminosi (fosfeni), cefalea e bradicardia.

- Negli ultimi decenni, la maggior parte dei tentativi di sviluppare nuovi farmaci per la terapia dell'insufficienza cardiaca cronica non ha avuto buon esito.
- Nonostante la terapia medica ottimizzata (ACE-i, BB e antagonisti mineralcorticoidi), i pazienti continuano ad avere una prognosi sfavorevole (mortalità ad 1 anno del 25% in pz ospedalizzati)

- Ci si è sempre concentrati su farmaci in grado di indurre una demodulazione dei sistemi con effetti *negativi*:
 - **SNS** → β -bloccanti
 - **RAAS** → ACE-i
 - Sartani (antagonisti del recettore AT1 dell'angiotensina II)
 - Antagonisti dei recettori dei mineralcorticoidi

Se invece modulassimo sistemi
che promuovono effetti *positivi*?





SACUBITRIL/VALSARTAN

- SACUBITRIL/VALSARTAN (Entresto ®): capostipite di una nuova classe terapeutica



ARNI: Antagonisti del recettore della neprilisina (NEP) e del recettore dell'angiotensina II

- Contiene due principi attivi che agiscono a differenti livelli nella terapia dello scompenso cardiaco HFrEF :

Valsartan (Sartanico) + ***Sacubitril*** (inibitore della neprilisina)

PARADIGM-HF

- Superiorità rispetto ad Enalapril (10 mg), considerato fino ad oggi il gold standard.
- Il trial è stato interrotto precocemente dopo un'analisi effettuata in itinere per significativa riduzione dell'endpoint combinato (morte cardiovascolare e prima ospedalizzazione per scompenso cardiaco).

SACUBITRIL/VALSARTAN


- meccanismo d'azione -

- **VALSARTAN** → antagonista dei recettori di tipo 1 dell'angiotensina II : - cellule muscolari lisce vasali
- zona glomerulare del surrene (responsabile della secrezione di aldosterone)
- Angiotensina II → vasocostrizione e secrezione di aldosterone; responsabile della ritenzione idrosodica e dell'espansione volemica.



Valsartan antagonizzando gli effetti dell'angiotensina II determina vasodilatazione e riduzione della volemia.

- Il **SACUBITRIL** è un pro farmaco che viene attivato da parte di esterasi nella forma attiva (sacubitrilat) → inibisce l'enzima neprilisina.
- Neprilisina: un'endopeptidasi responsabile della degradazione di peptidi vasoattivi (inclusi i peptidi natriuretici e la bradichinina).

 Inibendo la neprilisina, si mantengono elevati livelli di peptidi natriuretici, con conseguente vasodilatazione e natriuresi.

Inibizione della neprilisina + blocco del recettore AT₁ con ARB

Sacubitril/valsartan

ANP
BNP

CNP

S
E
A

V

Ang I

Ang II

Neprilisina

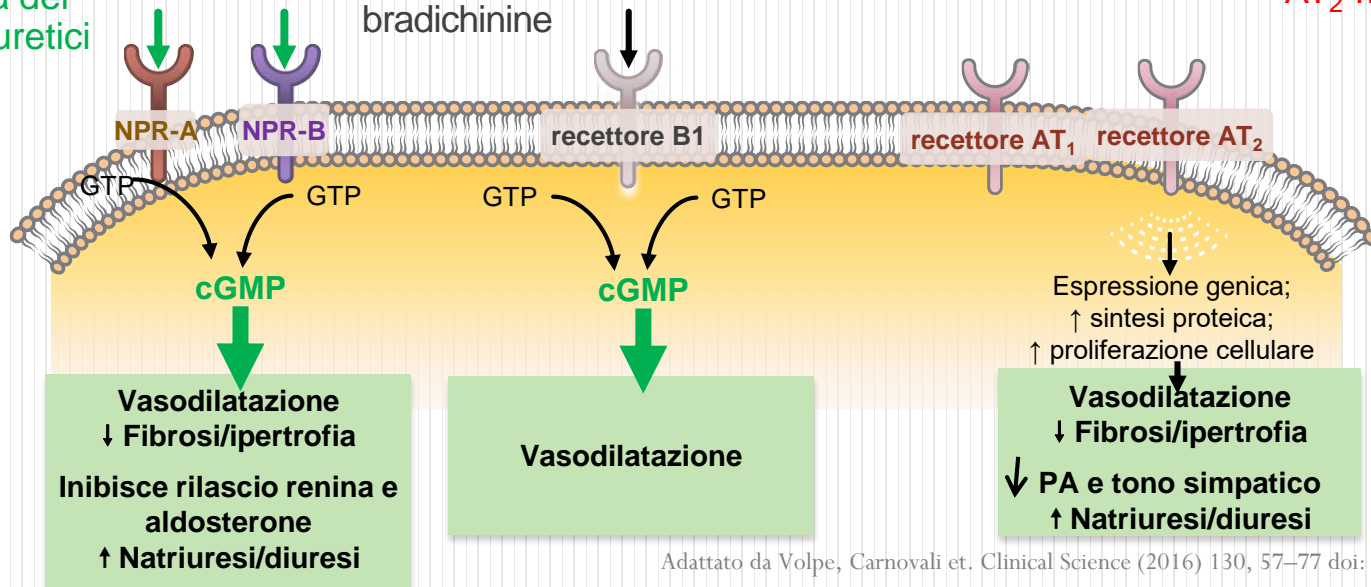
ACE

Potenziamento
del sistema dei
peptidi natriuretici

Potenziamento
del sistema delle
bradichinine

Soppressione
del RAAS

Potenziamento
degli effetti
AT₂-mediati



INDICAZIONI



- Classe NYHA II-III ambulatoriale
- FE $\leq 35\%$
- PAS ≥ 100 mmHg
- GFR (eGFR) ≥ 30 mL/min/1.73 m²
- Potassio $< 5,4$ mEq/l
- In trattamento con dosi stabili di ACE-I o sartani

Stop ACE-i almeno 36 ore prima VS sartano (passaggio diretto)



Raccomandato in LG ESC in **classe I B**

Angiotensin receptor neprilysin inhibitor

Sacubitril/valsartan is recommended as a replacement for an ACE-I to further reduce the risk of HF hospitalization and death in ambulatory patients with HFrEF who remain symptomatic despite optimal treatment with an ACE-I, a beta-blocker and an MRA^d

I

B

POSOLOGIA



- Dosaggio iniziale: 49/51 mg BID
- Dosaggio ottimale: 97/103 mg BID
- Con o senza cibo, titolabile dopo almeno 15 gg

Un dose iniziale di 24/26 mg BID deve essere considerata per pazienti con PAS 100-110 mmHg

NON deve essere iniziato se $K^+ > 5,4$ mEq/l o PAS < 100 mmHg

EFFETTI AVVERSI

- Più comuni: - ipotensione
 - iperkaliemia
 - insufficienza renale
- Raro: angioedema
- Controindicato in:
 - gravidanza per gli effetti teratogeni del Valsartan;
 - in pazienti con storia pregressa di angioedema o con angioedema idiopatico o ereditario
 - in associazione a ACE-I o sartani
 - grave compromissione epatica (Child-Pugh C)

M.R. 71 aa

- Cardiopatia ischemica cronica (PTCA e DES su CDX) con evoluzione dilatativo-ipocinetica. Nel 2009 EPA per restenosi intrastent di CDX già collateralizzata. FE 40%.
- Gennaio 2018 ricovero per scompenso cardiaco acuto. In terapia cronica con ASA, bisoprololo 2,5 mg, ramipril 2,5 mg x2, lasix 25 mg 3 cp/die, canrenone 100 mg, TNG TTS 10 mg diurno.

ECG: ritmo sinusale con onda Q inferiore.

EMATOCHIMICI: BNP 1690 pg/ml, creatinina 0,92 mg/dl, K 3.8 mEq/l

RXTORACE: sfumato addensamento parenchimale basale destro; versamento pleurico basale bilaterale; congestione del piccolo circolo.

12/01/2018

15:31:04

TIS0.8 MI 1.4

S5-1/Adulti

FR 50Hz
15cm

2D
56%
C 50
P Bassa
AGen

M3



JPEG

71 bpm

12/01/2018

15:33:11

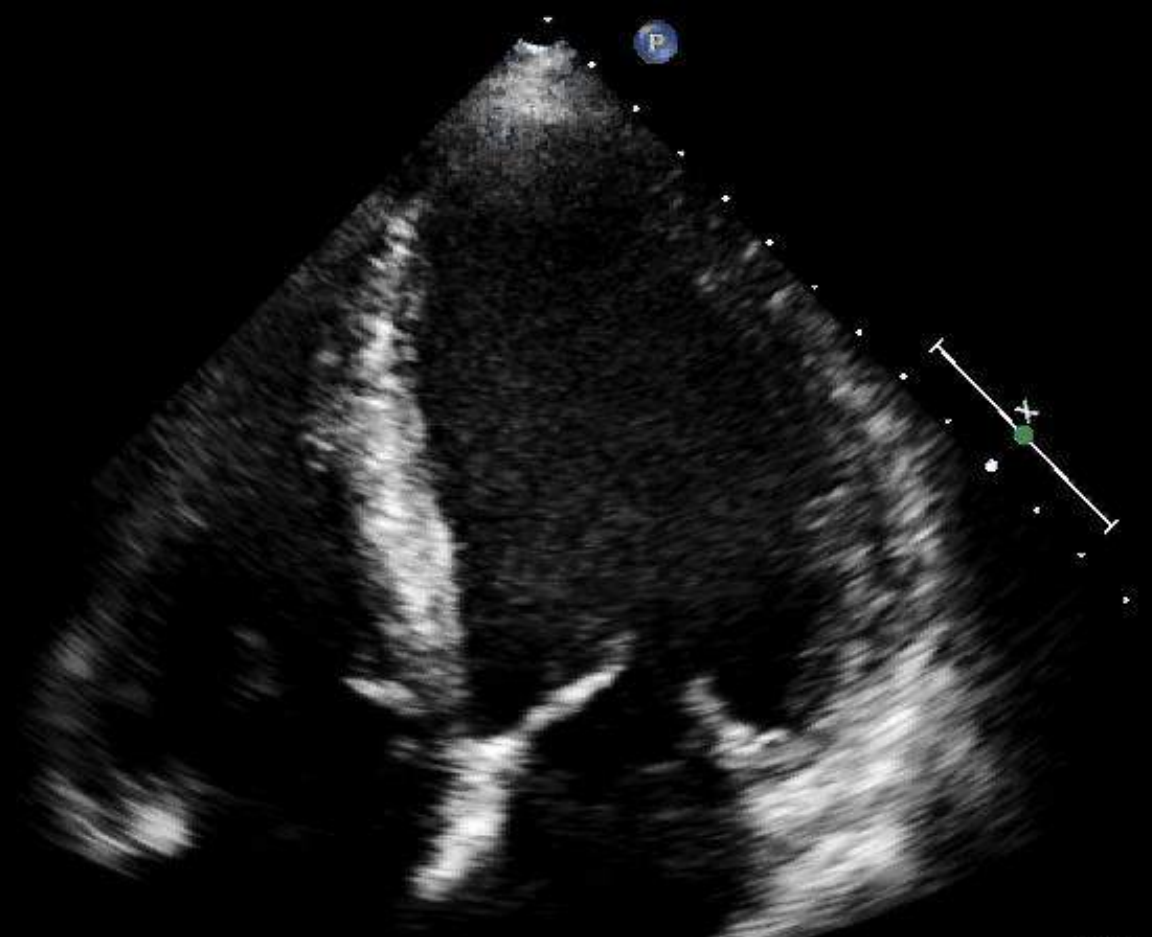
TIS0.8 MI 1.4

S5-1/Adulti

FR 50Hz
15cm

2D
63%
C 50
P Bassa
AGen

M3



JPEG

60 bpm

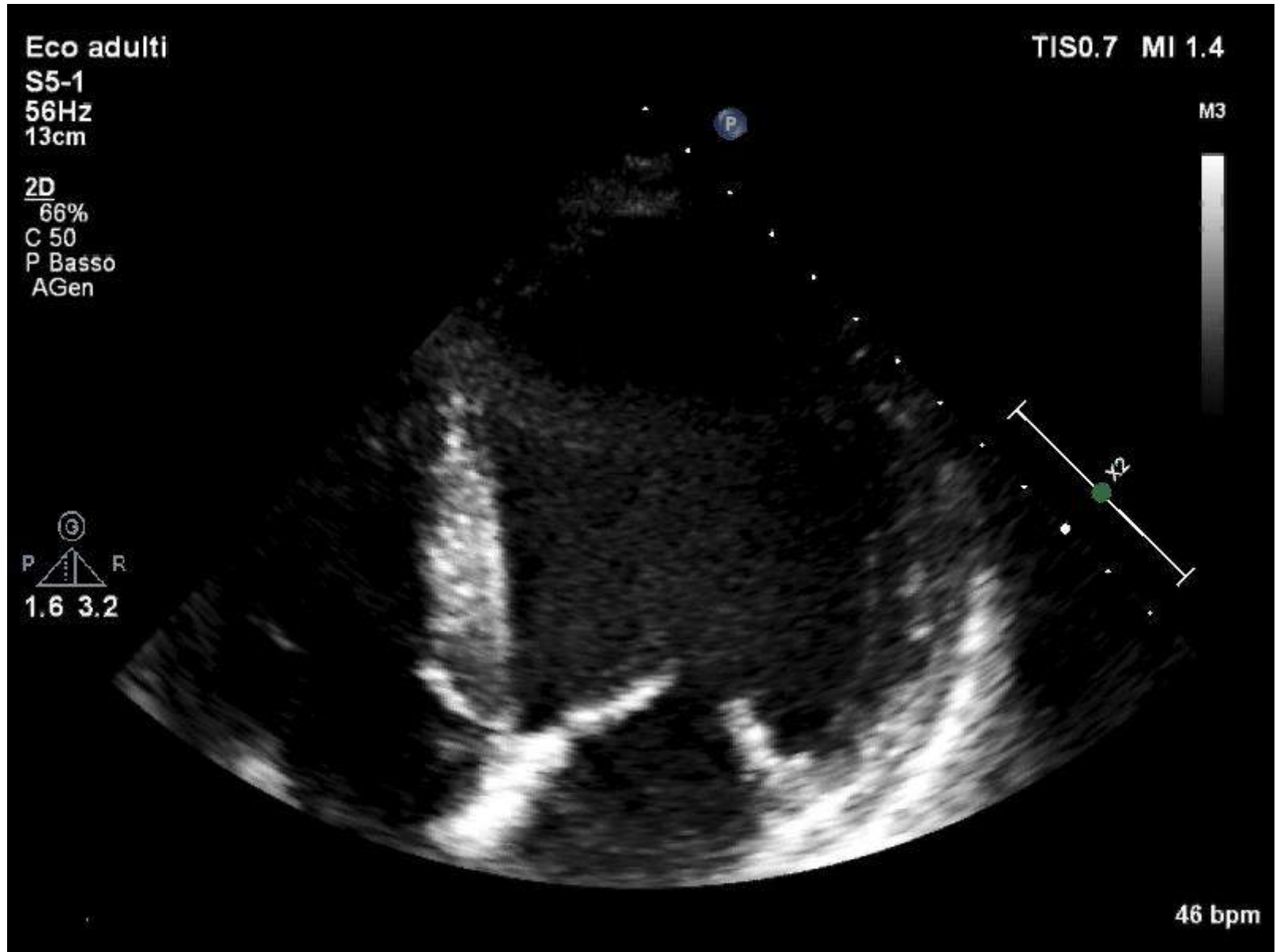
- ECOCARDIO: ventricolo sx dilatato con FE 22%, acinesia della parete inferiore, IM moderata, IT moderata con ipertensione polmonare (PAPs 65 mmHg). Moderata dilatazione atriale sx.

Alla dimissione ottimizzata terapia con introduzione di Sacubitril/Valsartan 24/26 mg x2.

Dopo 1 mese...



FE 38%



2) Terapie non farmacologiche

A) Dispositivi impiantabili per:

- Terapia di resincronizzazione cardiaca → CRT
- Prevenzione della morte improvvisa → ICD

B) Trapianto cardiaco

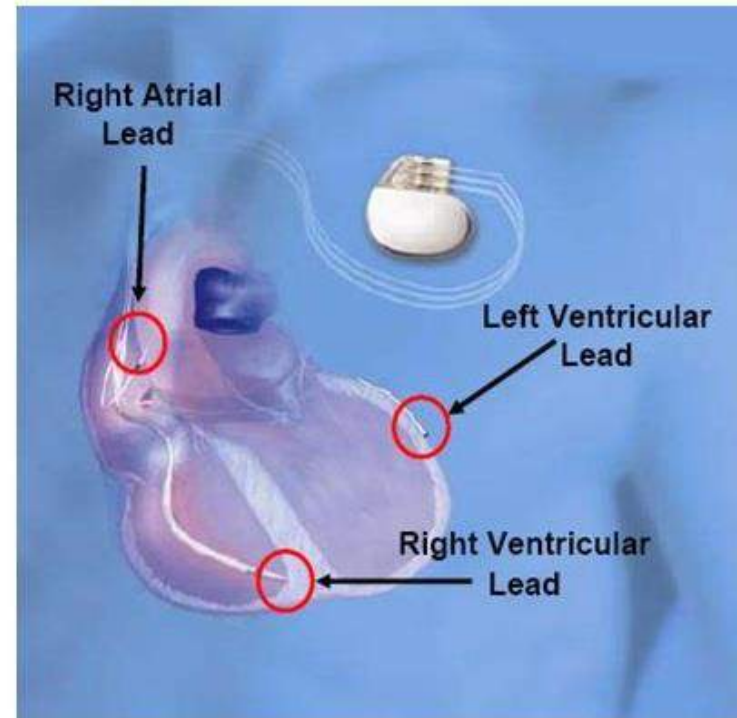
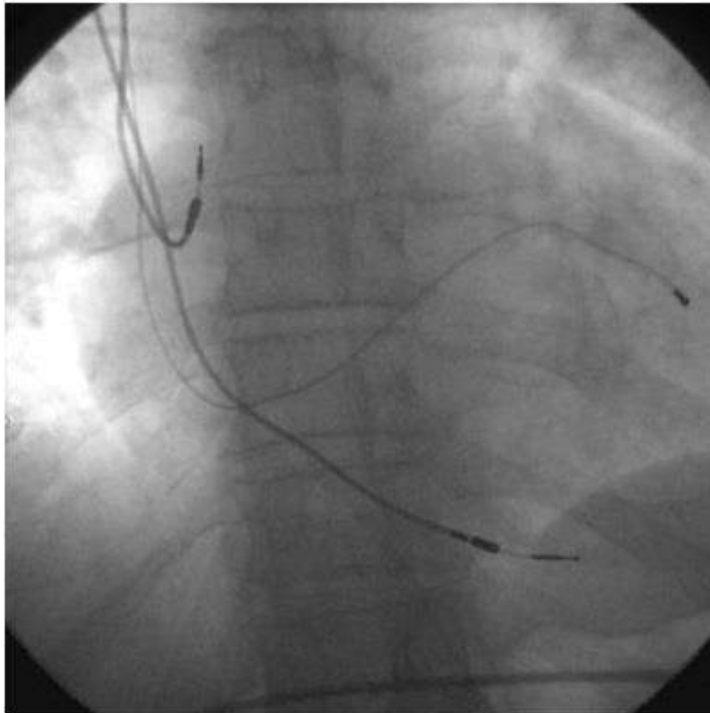
C) Dispositivi di assistenza ventricolare

CRT – terapia di resincronizzazione

- In un pacemaker convenzionale, quando si parla di stimolazione ventricolare si fa riferimento alla stimolazione del solo ventricolo destro → dissincronia interventricolare che nel lungo periodo può portare a disfunzione cardiaca.



- La CRT prevede la stimolazione di entrambi i ventricoli in contemporanea. Ciò determina un miglioramento della sincronia di contrazione dei due ventricoli.
- La CRT riduce inoltre le pressioni all'interno del cuore; questo, a sua volta, riduce la congestione polmonare e migliora i sintomi e i segni di scompenso cardiaco.



CRT

Raccomandazioni

Classe^a Livello^b

La CRT è raccomandata per ridurre la mortalità da ogni causa nei pazienti con FEVS $\leq 35\%$ e **BBS** nonostante ≥ 3 mesi di terapia medica ottimizzata che abbiano un'aspettativa di vita di almeno 1 anno in buono stato funzionale:

– con durata del QRS > 150 ms

I A

– con durata del QRS 130-150 ms

I B

La CRT deve o può essere presa in considerazione per ridurre la mortalità da ogni causa nei pazienti con FEVS $\leq 35\%$ **senza BBS** nonostante ≥ 3 mesi di terapia medica ottimizzata che abbiano un'aspettativa di vita di almeno 1 anno in buono stato funzionale:

– con durata del QRS > 150 ms

IIa B

– con durata del QRS 130-150 ms

IIb B



Pazienti in
ritmo sinusale
e classe **NYHA**
III – IV
ambulatoriale

Raccomandazioni

Classe^a Livello^b

La CRT deve essere presa in considerazione per ridurre la mortalità da ogni causa nei pazienti con SC cronico, QRS \geq 130 ms e FEVS \leq 35% in classe funzionale NYHA III o IV ambulatoriale nonostante \geq 3 mesi di terapia medica ottimizzata che abbiano un'aspettativa di vita di almeno 1 anno in buono stato funzionale, a condizione che possa essere garantita una stimolazione biventricolare prossima al 100%.

L'ablazione della giunzione AV deve essere presa in considerazione in caso di stimolazione biventricolare incompleta.

Ila

B

Ila

B

Pazienti in
**fibrillazione
atriale** e classe
**NYHA III-IV
ambulatoriale**

Raccomandazioni

Classe^b Livello^c

La CRT-D è raccomandata per ridurre la mortalità da ogni causa nei pazienti con una durata del QRS ≥ 130 ms, FEVS $\leq 30\%$ e BBS nonostante ≥ 3 mesi di terapia medica ottimizzata che abbiano un'aspettativa di vita di almeno 1 anno in buono stato funzionale.

I

A

Pazienti in **ritmo sinusale** in classe **NYHA II**

La CRT-D può essere presa in considerazione per prevenire le ospedalizzazioni per SC nei pazienti con una durata del QRS ≥ 150 ms, indipendentemente dalla morfologia del QRS, e con FEVS $\leq 35\%$ nonostante ≥ 3 mesi di terapia medica ottimizzata che abbiano un'aspettativa di vita di almeno 1 anno in buono stato funzionale.

IIb

A

(con funzione di defibrillazione)

ICD

- I pazienti con HFrEF (sia post-ischemico che secondario a CMD) hanno un rischio maggiore di morte improvvisa, e presentano maggior incidenza di tachiaritmie ventricolari
- L'impianto può avvenire
 - in prevenzione primaria
 - in prevenzione secondaria



Prevenzione primaria

Raccomandazioni

Classe^a Livello^b

La terapia con ICD è raccomandata per ridurre la MCI nei pazienti con SC sintomatico (classe NYHA II-III) e FEVS $\leq 35\%$ dopo ≥ 3 mesi di terapia medica ottimizzata, che abbiano un'aspettativa di vita di almeno 1 anno in buono stato funzionale:

- Eziologia ischemica (almeno 6 settimane post-infarto)
- Eziologia non ischemica.

I

A

I

B

€

ICD implantation is not recommended within 40 days of an MI :

III

A

Prevenzione secondaria

- In pazienti sopravvissuti ad arresto cardiaco e in pazienti con eventi aritmici ventricolari maggiori (es. TVS).
- Considerare FE (<35%), la qualità di vita del paziente ed eventuali comorbidità che possono inficiare l'aspettativa di vita (>1aa)

Secondary prevention

An ICD is recommended to reduce the risk of sudden death and all-cause mortality in patients who have recovered from a ventricular arrhythmia causing haemodynamic instability, and who are expected to survive for >1 year with good functional status.

I

A

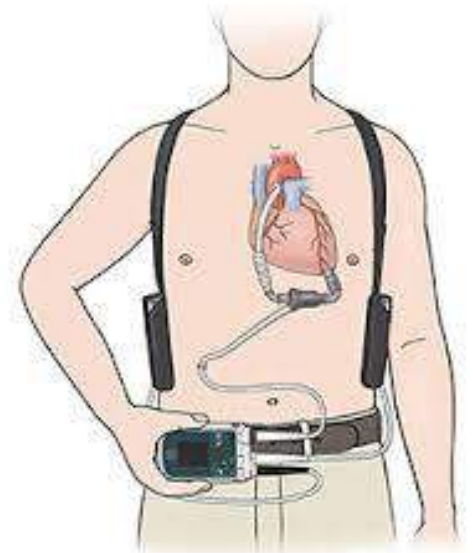
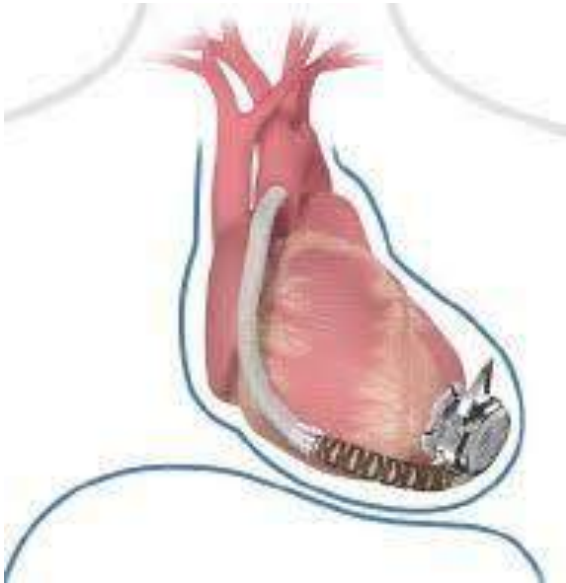
Trapianto cardiaco

- Trattamento per lo scompenso cronico end-stage senza ulteriori chance terapeutiche, MA è una strategia terapeutica limitata.
- Possibilità trapiantologiche sono gravate da:
 - Scarsità dei donatori
 - Complicazioni legate alla terapia immunosoppressiva

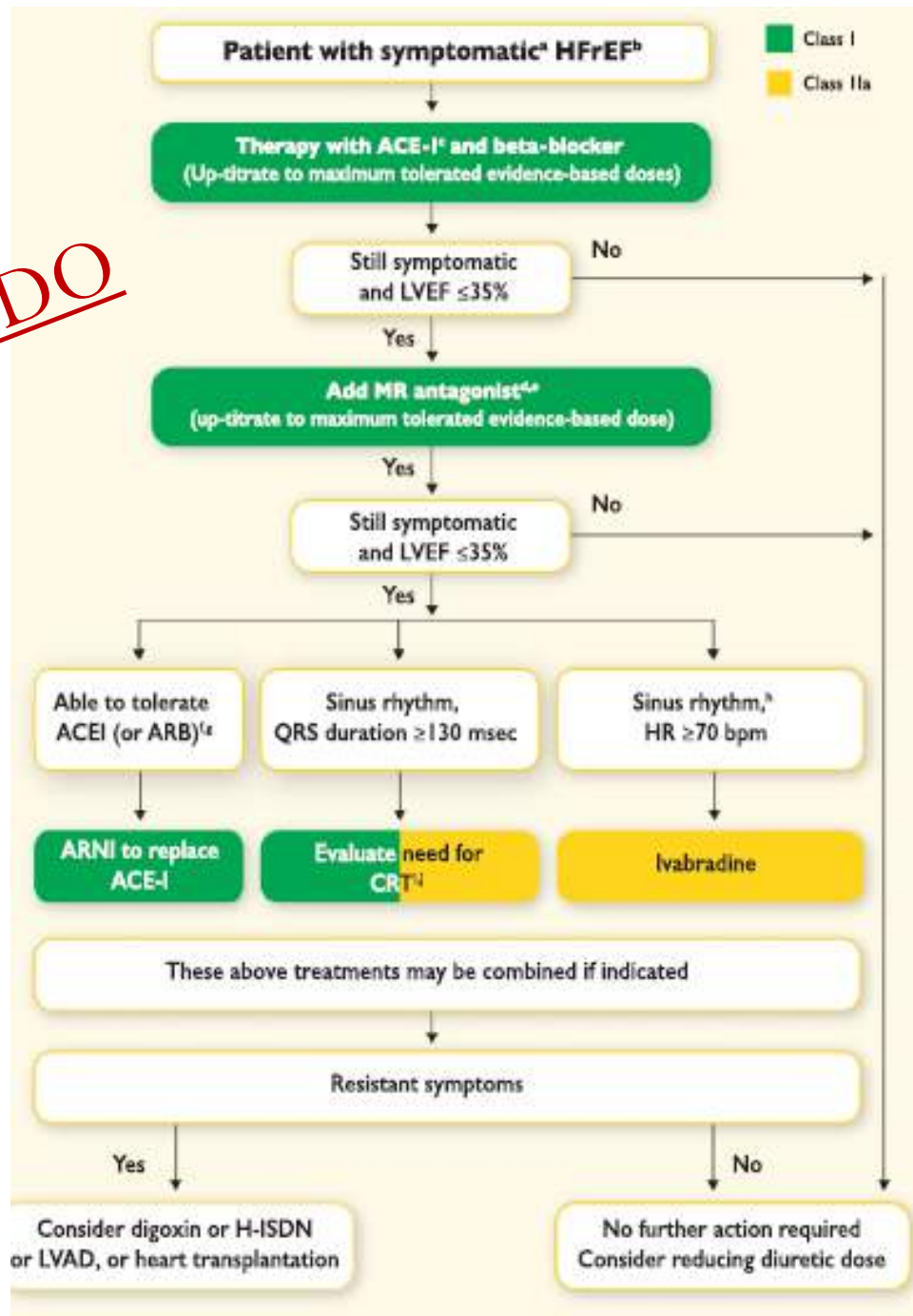
I pazienti devono essere motivati, ben informati e stabili emotivamente, soprattutto per affrontare la fase post-trapianto (approccio multidisciplinare).

Assistenza ventricolare

- L-VAD (Left ventricular assist device) o Bi-VAD
- 3 principali opzioni:
 - bridge to transplantation (in attesa di tx)
 - bridge to recovery (finchè il cuore recupera la fz)
 - destination therapy (alternativa al tx)

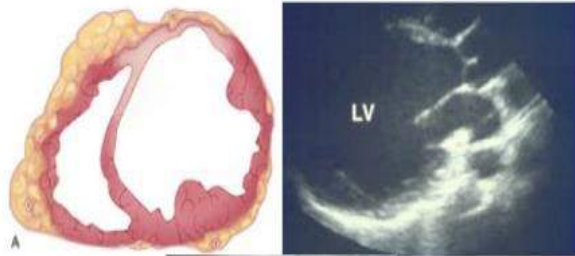


RIASSUMENDO



Scompenso Acuto

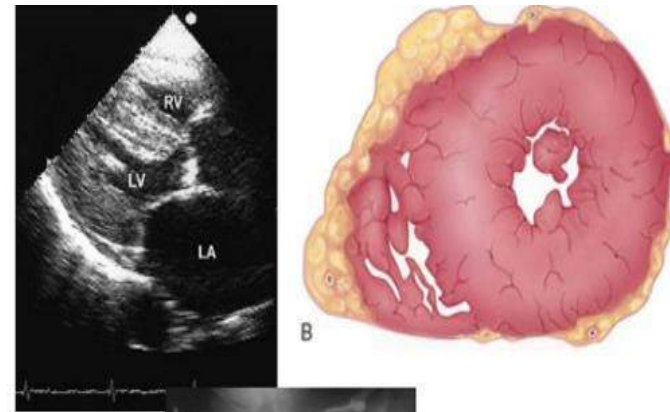
Presentazione



1.



1. **Scompensato 'sistolico'**. CMD post-ischemica: lunga storia clinica ed una bassa pressione arteriosa alla presentazione (riacutizzazioni di scompenso cronico).



2.



2. **Scompensato 'diastolico'**. Severa cardiopatia ipertrofica con alta pressione all'esordio.

Presentazione

- 1) Ex-novo in pazienti senza cardiopatia nota → primariamente legato ad una disfunzione cardiaca (ischemica, infiammatoria, problemi valvolari acuti, tamponamento)
- 2) Aggravamento improvviso di uno scompenso cronico, spesso precipitato da fattori estrinseci

Acute coronary syndrome.

Tachyarrhythmia (e.g. atrial fibrillation, ventricular tachycardia).

Excessive rise in blood pressure.

Infection (e.g. pneumonia, infective endocarditis, sepsis).

Non-adherence with salt/fluid intake or medications.

Bradycardia.

Toxic substances (alcohol, recreational drugs).

Drugs (e.g. NSAIDs, corticosteroids, negative inotropic substances, cardiotoxic chemotherapeutics).

Exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease.

Pulmonary embolism.

Surgery and perioperative complications.

Increased sympathetic drive, stress-related cardiomyopathy.

Metabolic/hormonal derangements (e.g. thyroid dysfunction, diabetic ketosis, adrenal dysfunction, pregnancy and peripartum related abnormalities).

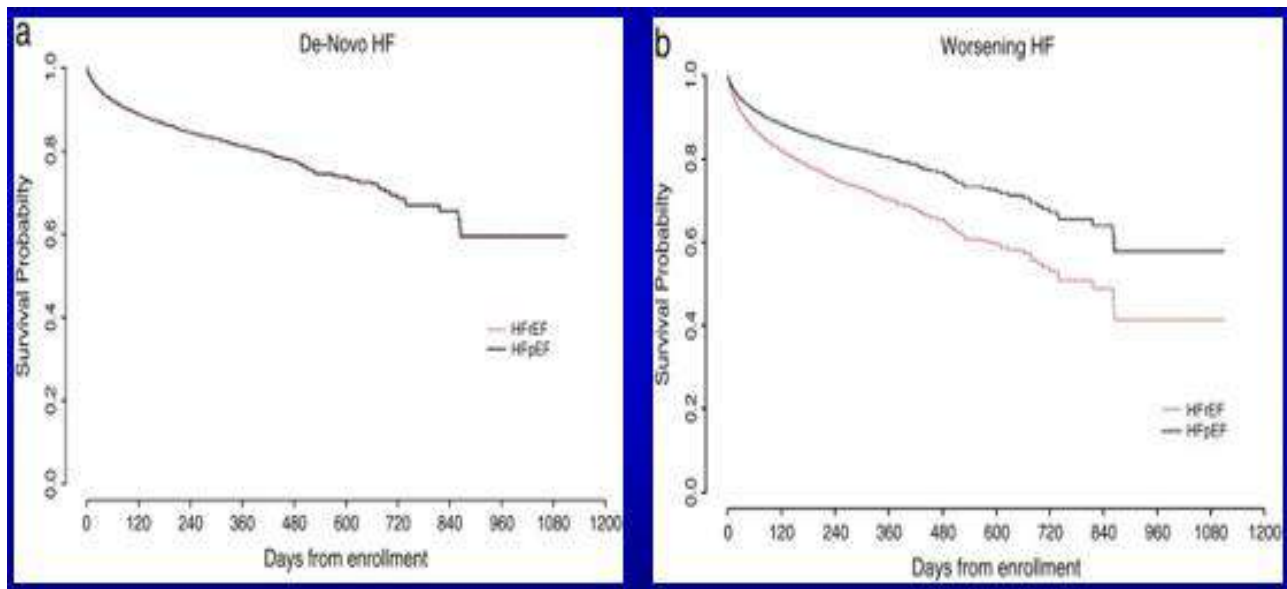
Cerebrovascular insult.

Acute mechanical cause: myocardial rupture complicating ACS (free wall rupture, ventricular septal defect, acute mitral regurgitation), chest trauma or cardiac intervention, acute native or prosthetic valve incompetence secondary to endocarditis, aortic dissection or thrombosis.

Ruolo della FA

Peggiora la prognosi → aumentato rischio di mortalità.

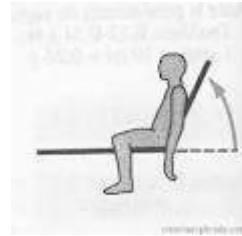
Si discute sempre se essa sia unicamente marker di uno scompenso più grave (ipotesi prevalente) o se viceversa sia un fattore indipendente che rimane comunque come fattore predittore negativo.



- Una certa quota si presenta come EPA, altri come scompenso cardiaco ipertensivo, molto pochi come shock cardiogeno, ancora meno come insufficienza ventricolare destra (prevalente o isolata).
- La presentazione può già dare una idea della prognosi: lo shock cardiogeno ha la maggiore mortalità (40% di mortalità intra-ospedaliera), lo scompenso ipertensivo puro è quello che ha prognosi migliore, e in mezzo (5-8%) tutti gli altri.
- La mortalità è maggiore in quelli che hanno uno SC pre-esistente rispetto ad uno SC de novo.

Sintomi e segni

- Dispnea e ortopnea
 - Edemi declivi
 - Rumori umidi polmonari
 - Ascite, turgore giugulare e REG
 - Tensione addominale, nausea
 - Tachicardia
 - Ritmo di galoppo (T3 aggiunto)
-
- Ragionevole utilizzare il dosaggio dei peptidi natriuretici (BNP e NT-proBNP) per identificare quelli che meritano un approfondimento diagnostico



Classificazione

Pulmonary congestion
Orthopnoea/paroxysmal nocturnal dyspnoea
Peripheral (bilateral) oedema
Jugular venous dilatation
Congested hepatomegaly
Gut congestion, ascites
Hepatojugular reflux

Congestione (-)

Congestione (+)

Iperperfusion (-)

WARM-DRY

WARM-WET

I

II

Iperperfusion (+)

III

IV

COLD-DRY

COLD-WET

Cold sweated extremities
Oliguria
Mental confusion
Dizziness
Narrow pulse pressure

A seconda della classe clinica di presentazione si possono pensare **APPROCCI TERAPEUTICI** e di ricovero diversi:

- Paziente in **classe I** → si può anche dimettere dal PS dopo avere approfondito la situazione clinica.
- Paziente in **classe II** → va ricoverato, telemetrato e scaricato con la terapia diuretica e vasodilatatori (se serve c-PAP)
- Paziente in **classe III** → ricovero e terapia con inotropi, vasopressori e riempimento (es. shock ipovolemico)
- Paziente in **classe IV** (shock cardiogeno) → terapia intensiva. Se $PA > 90 \text{ mmHg}$: diuretici, vasodilatatori. Se $PA < 90 \text{ mmHg}$: inotropi, vasopressori ed eventuale supporto meccanico (es. contropulsatore aortico).

Terapia

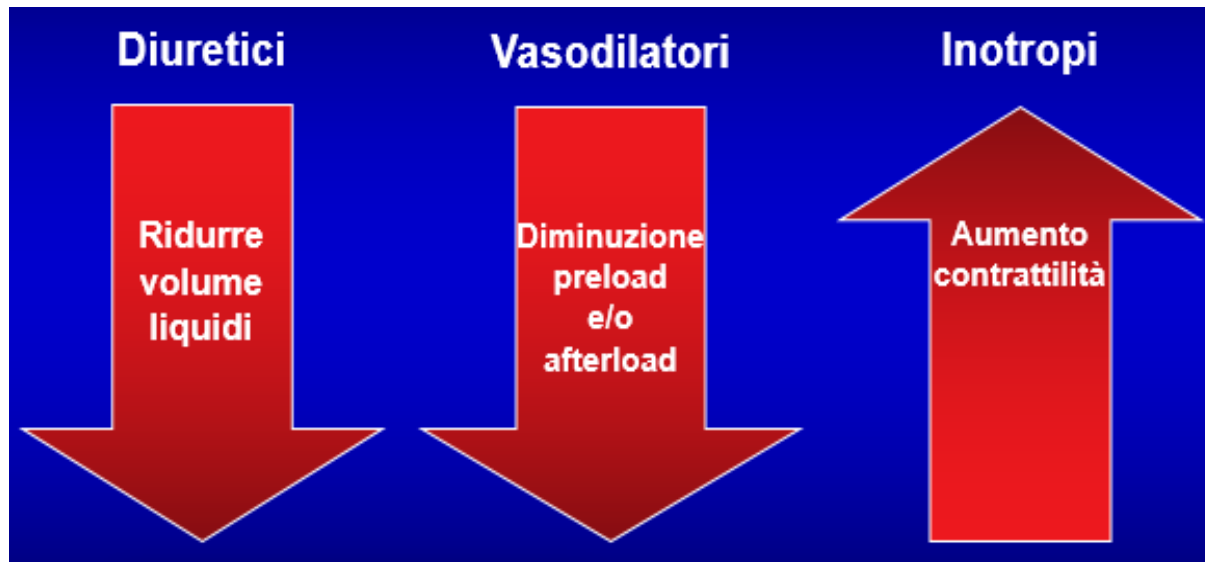
Classe I

- **Diuretico ev** : dose iniziale 20-40 mg (boli o infusione continua) (*classe IB*)
- **EBPM** come profilassi della tromboembolia nei pazienti allettati non scoagulati (*classe IB*)

Le altre raccomandazioni sono tutte di **classe II**:

- ***Vasodilatatori*** ev (TNG o NTP): precoce utilizzo se SC acuto ipertensivo (*classe IIa B*)
- ***Inotropi*** in caso di ipotensione o segni di ipoperfusione (inotropi diversi come dopamina, dobutamina o levosimendan sono messi allo stesso livello) (*classe IIb C*)
- Se c'è bisogno di un ***vasopressore*** (in caso di shock cardiogeno) è preferibile usare noradrenalina piuttosto che alte dosi di altre amine (*classe IIb B*)

La terapia convenzionale prevede utilizzo di **DIURETICI + VASODILATATORI + INOTROPI**, ed è la stessa da circa 50 anni.

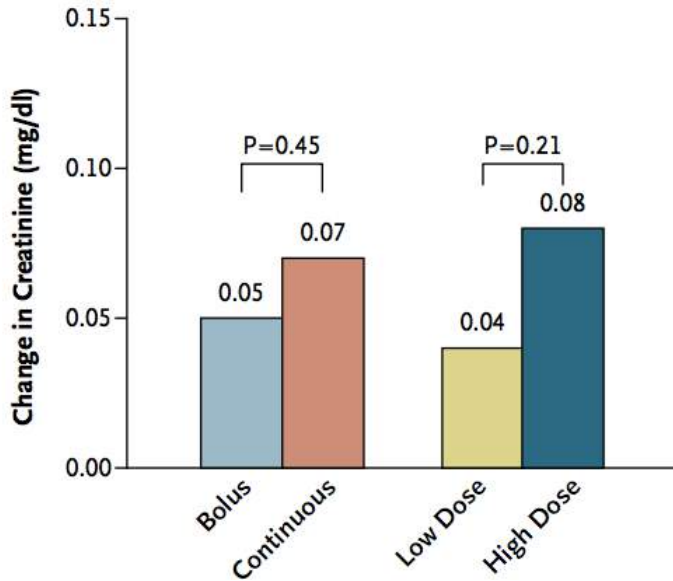
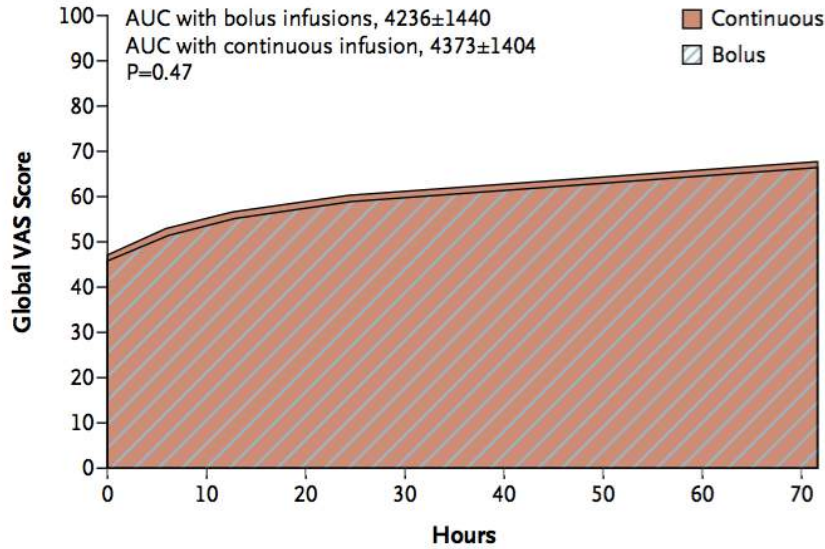


Diuretici

Intravenous loop diuretics are recommended for all patients with AHF admitted with signs/symptoms of fluid overload to improve symptoms. It is recommended to regularly monitor symptoms, urine output, renal function and electrolytes during use of i.v. diuretics.	I	C
In patients with new-onset AHF or those with chronic, decompensated HF not receiving oral diuretics the initial recommended dose should be 20–40 mg i.v. furosemide (or equivalent); for those on chronic diuretic therapy, initial i.v. dose should be at least equivalent to oral dose.	I	B
It is recommended to give diuretics either as intermittent boluses or as a continuous infusion, and the dose and duration should be adjusted according to patients' symptoms and clinical status.	I	B

- Se un pz fa già diuretico a casa, la dose di diuretico in vena dovrebbe esser almeno uguale a quella domiciliare; una dose uguale potrebbe bastare essendo data ev, soprattutto nei pazienti con scompenso DX con epatomegalia ed ascite, in cui l'assorbimento del farmaco per via orale è ridotto per aumento della pressione venosa sistemica.
- Gli articoli precedenti allo studio DOSE dicevano che utilizzare la stessa dose in infusione poteva garantire il 20-25% in più del volume di diuresi quotidiana.

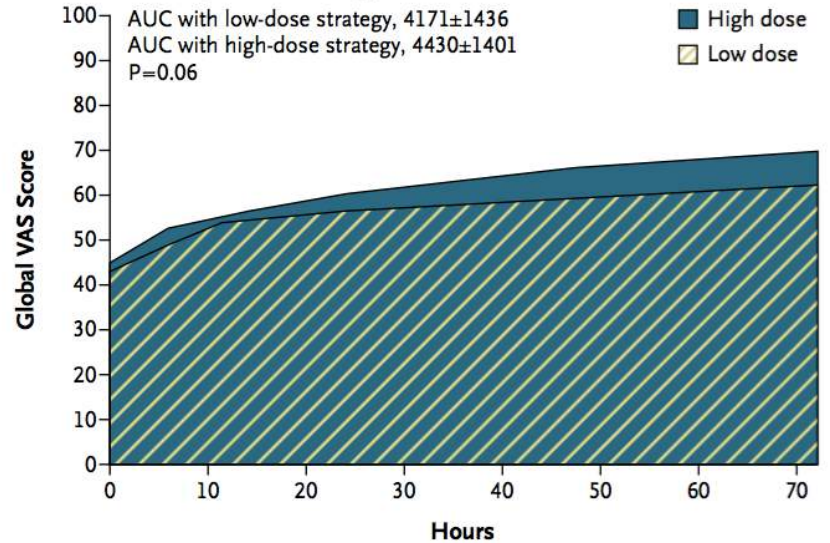
A Bolus vs. Continuous Infusion



Diuretic Strategies in Patients with Acute Decompensated Heart Failure

G. Michael Felker, M.D., M.H.S., Kerry L. Lee, Ph.D., David A. Bull, M.D., Margaret M. Redfield, M.D., Lynne W. Stevenson, M.D., Steven R. Goldsmith, M.D., Martin M. LeWinter, M.D., Anita Deswal, M.D., M.P.H., Jean L. Rouleau, M.D., Elizabeth O. Ofili, M.D., M.P.H., Kevin J. Anstrom, Ph.D., Adrian F. Hernandez, M.D., Steven E. McNulty, M.S., Eric J. Velazquez, M.D., Abdallah G. Kfoury, M.D., Horng H. Chen, M.B., B.Ch., Michael M. Givertz, M.D., Marc J. Semigran, M.D., Bradley A. Bart, M.D., Alice M. Mascette, M.D., Eugene Braunwald, M.D., and Christopher M. O'Connor, M.D., for the NHLBI Heart Failure Clinical Research Network*

B Low-Dose vs. High-Dose Strategy



- I diuretici, causando deplezione volêmica, inducono una contro-regolazione basata prevalentemente sulla attivazione del sistema RAA con vasocostrizione riflessa ed aumento della ritenzione di acqua e sodio



usare anche l'antialdosteronico!

Vasodilatatori

Da prendere in considerazione in caso di scompenso con PA superiore a 90 mm Hg.

- **TNG (Nitrato)** : riduce il precarico, postcarico e resistenza sistemica (da 10 a 20 μ g/min ev, aumentando fino a 200 μ g/min).
- **NTP (Nitroprussiato)**: vasodilatatore sia venoso che arterioso. Iniziare con 0,2 μ g/kg/min e aumentare fino a 5 μ g/kg/min.

In entrambi i casi sarebbe utile avere monitoraggio arterioso radiale.

Inotropi

- Dopamina
- Dobutamina
- Levosimendan
- **Inibitori della fosfodiesterasi III** (Milrinone ed Enoximone)
 - Riservati ai pazienti con disfunzione sistolica severa o severamente ipotesì.
 - Da sospendere quando è migliorata l'emodinamica, poiché il loro uso è gravato da aumentata mortalità a breve e medio termine.
 - Monitoraggio ECG (possono indurre ischemia e aritmie).

Vasopressori

- Da considerare in pazienti con shock cardiogeno malgrado il trattamento con un altro inotropo.
- **NORADRENALINA**: recettori β_1 cardiaci. Aumenta resistenze periferiche e la pressione
- **ADRENALINA**: recettori β_1 cardiaci, vasocostrizione e aumento pressorio, ma anche recettori β_2 sul muscolo scheletrico, inducendo vasodilatazione (pressione diastolica può scendere)

Terapie supplementari

- **Ossigeno**: iniziare il trattamento precocemente; idealmente, saturazione arteriosa di ossigeno dovrebbe essere superiore al 92% (90% in caso di BPCO).
Se necessario utilizzare la ventilazione non invasiva a pressione positiva.
Evitare la ventilazione meccanica nei pazienti con scompenso destro (riduce ritorno venoso)
- Trattare l'**anemia**: obiettivo Hb 10 g/dl (almeno >8 g/dl).
- **Ultrafiltrazione renale**: l'uso di routine con ultrafiltrazione non è raccomandato e deve essere utilizzato soltanto in pazienti con sovraccarico di volume refrattario.
- Per pazienti con aritmie di recente inizio, considerare il **pacing e/o gli antiaritmici**.
- Considerare la **chirurgia valvolare** se una valvola cardiaca difettosa è responsabile dello scompenso.
- **PCI/CABG** per i pazienti con CAD/MI se applicabile.

*“The best physician for a patient with HF would be one with excellent training, extensive experience, and superb judgment with regard to all aspects of the disease.
He or she would not necessarily follow guidelines slavishly.”*

J.N. Cohn, Circ Heart Fail 2008; 1: 87-88

**GRAZIE
DELL'ATTENZIONE**