



available at www.sciencedirect.com



journal homepage: www.elsevier.com/locate/itjm



ARTICOLO ORIGINALE

Prevalenza, caratteristiche e trattamento dello scompenso cardiaco diastolico in una coorte di pazienti ospedalizzati: lo studio PRESYF-HF Toscana

Prevalence, feature and treatment in a cohort of patients hospitalized for heart failure with preserved systolic function: data from the PRESYF-HF Toscana study

Paolo Biagi^{a,*}, Luigi Abate^a, Salvatore Bocchini^a, Valerio Verdiani^b, Carlo Nozzoli^b

^a *Medicina Interna, Ospedali Riuniti della Val di Chiana Senese, Montepulciano (SI)*

^b *Medicina Interna 1, Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Firenze*

Ricevuto il 7 luglio 2008; accettato l'1 dicembre 2008
disponibile online il 21 luglio 2009

KEYWORDS

Diastolic heart failure;
Systolic heart failure;
Heart failure treatment;
ACE- inhibitors;
Beta-blockers.

Summary

Background: The prevalence and the characteristics of heart failure (HF) with preserved systolic function (more commonly named diastolic heart failure) may differ according to the type of the study (population based or cohort), setting, methods to define the cardiac function, so epidemiologic data are actually quite variable ranging from 15% to over 60% of HF patients. Moreover the treatment is still based more on physiopathologic data of the single case for no evidence based therapy has been defined.

Materials and methods: We have studied a cohort of 338 consecutive patients admitted for HF at 24 Internal Medicine Units; all patients had a left ventricular ejection fraction (LVEF) echographically measured within 72 hours from hospital admission. Patients with LVEF \geq 50% were considered to have preserved systolic function (PRESYF). The prevalence and the clinical characteristics of the patients were recorded as well the therapy at the admission and at the discharge. Pharmacologic treatment was analyzed for each category of drug normalized for equivalent dosage at the admission and at the discharge.

Results: The patients with LVEF \geq 50% were 112 (33.1%); they were older than the subjects with depressed systolic function but the difference in our cohort was not statistically significant; the clinical presentation is similar but female sex, hypertensive ethiology, and elevated BMI prevail.

* Corrispondenza: Medicina Interna, OORR Valdichiana-Montepulciano, loc. Le Bertille - 53045 Montepulciano, SI.
E-mail: chipama@libero.it (P. Biagi).

ACE-inhibitors and diuretics are the most frequent drugs prescribed in both forms of HF, with no difference in prescription and dosage at the admission and at the discharge. Beta-blockers were prescribed at a higher dosage in the subjects with depressed than with preserved systolic function (17.86 ± 15.90 mg/die vs 9.69 ± 9.06 mg/die; $p < 0.05$).

Discussion: One third of patients admitted in hospital for HF has DHF; these patients differ from HF with depressed systolic function for female sex, hypertensive etiology, and elevated BMI. Taking into account the advanced age of both groups (mean age 81 year) the treatment is aimed above all to control symptoms (actually diuretics are the most used drugs). No difference was registered in prescription and dosage of HF therapy in both forms, with the exception of a wider and a higher dosage of beta-blockers in depressed systolic function.

Conclusions: Diastolic HF is a diffuse problem in the real world and account for one third of in-hospital admission. Patients are old, complex and present comorbidities. The treatment is still tailored more on single patient physiopathologic data than on evidence base. The prescription "habits" we have registered at the discharge from hospital are the snapshot of what the patients assume in the real world.

© 2009 Elsevier Srl. All rights reserved.

Introduzione

Lo scompenso cardiaco diastolico (SCD) è un'entità la cui prevalenza e incidenza differiscono nelle varie casistiche in ragione di molteplici variabili, quali la tipologia dell'indagine (studio di popolazione o di coorte), il campione analizzato, il setting (ospedale o territorio), i metodi di rilevazione della funzione cardiaca ecc. La maggior parte degli studi epidemiologici si basa, per ovvi motivi di praticità e applicabilità clinica, sulla valutazione della funzione cardiaca tramite la misura della frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF) con metodo ecocardiografico [1–3].

A rigore, la LVEF non studia la funzione diastolica, ma definisce se la funzione sistolica sia o no nella norma, per cui occorrerebbe sottolineare che, in effetti, la maggior parte degli studi epidemiologici sullo SCD riportati nella letteratura tratta più precisamente lo scompenso cardiaco a funzione sistolica conservata (SCFSC).

Studi recenti, pur riaffermando che la diagnosi certa di SCD è ottenibile solo con metodi invasivi, hanno altresì rimarcato come una diagnosi possibile e probabile possa essere formulata purché la LVEF sia $\geq 50\%$, rispettando sia un margine temporale ristretto entro cui effettuare l'indagine ecocardiografica sia un contesto clinico coerente [4]. Tali criteri pragmatici, che peraltro trovano raro riscontro in studi epidemiologici, potrebbero tuttavia aiutarci a definire la reale prevalenza del fenomeno che, almeno da quanto si desume anche da una recente metanalisi [5], è compresa tra il 6% e il 51%: una differenza troppo ampia che sottolinea, ancora una volta, l'indeterminatezza del problema con tutto ciò che ne consegue in termini di approccio terapeutico, management, outcome ecc. [6].

In quest'ottica abbiamo condotto recentemente uno studio epidemiologico [7] volto a definire la prevalenza dello SCD in una coorte di pazienti ospedalizzati nelle Unità Operative di Medicina Interna della regione Toscana, cercando di attenerci a rigidi criteri di inclusione che definiscono tale sindrome come probabile, in base all'analisi ecocardiografica effettuata entro 72 ore dall'evento che ha determinato l'ospedalizzazione.

Ciò ha consentito di analizzare la prevalenza del fenomeno, nonché di verificare di quanto differiscano le "abitudini" terapeutiche adottate nei pazienti con SCD rispetto a

quelli con scompenso cardiaco a funzione ventricolare depressa (SCS), in una popolazione qual è quella che "storicamente" affluisce nei reparti di Medicina Interna (anziani, polipatologici ecc.) e che rappresenta più da vicino il mondo reale, tenendo conto che non esistono, tuttora, chiare indicazioni evidence based sul trattamento dello scompenso cardiaco a funzione sistolica conservata.

Materiali e metodi

Sono stati presi in esame tutti i soggetti affetti da scompenso cardiaco ricoverati nelle 24 Unità Operative di Medicina Interna della Toscana (Appendice 1) che hanno aderito allo studio nel periodo 15 aprile-30 giugno 2005.

I criteri di inclusione nello studio prevedevano la diagnosi clinica di scompenso in base ai criteri di Framingham [8].

In tutti i soggetti sono stati registrati, oltre ai parametri demografici, la presunta causa dello scompenso, la modalità dell'invio in ospedale, se si trattava di ricovero ripetuto (ricovero entro 3 mesi dal precedente per la stessa causa), le comorbidità e le patologie pregresse.

In tutti i soggetti sono stati eseguiti i seguenti esami di laboratorio: azotemia, creatininemia, uricemia, proteina C-reattiva, BNP o pro-BNP, Ca-125, colesterolemia, trigliceridemia, HDL-colesterolemia, glicemia, sodio, potassio, ormone tireotropo, emoglobina, PaO₂, PaCO₂ e bicarbonati.

In tutti è stata effettuata un'indagine ecocardiografica entro 72 ore dall'ingresso in reparto. I criteri adottati per definire la disfunzione diastolica del ventricolo sinistro sono stati quelli della consensus europea sullo scompenso diastolico [9] ma si è convenuto, ai fini dello studio, di adottare il solo parametro della LVEF misurata secondo il metodo di Simpson. Ciò ha consentito di suddividere la coorte nei seguenti gruppi:

- LVEF $< 50\%$ (pazienti con scompenso cardiaco con funzione ventricolare depressa, eponimo SCS);
- LVEF $\geq 50\%$ (pazienti con scompenso cardiaco con funzione ventricolare conservata, eponimo SCD).

Inoltre, si è registrata la terapia eseguita a domicilio e alla dimissione, tenendo conto delle seguenti categorie di farmaci:

- antagonisti dei recettori dell'angiotensina II (ARB);
- beta-bloccanti (BB);

Tabella 1 Dosi equivalenti tra differenti molecole di una stessa classe farmacologica.

Classe farmacologica	Posologia della molecola riferimento	Posologia delle molecole equivalenti
ACE-inibitori	Enalapril 5 mg	Captopril 50 mg Lisinopril 10 mg Quinapril 10 mg Fosinopril 10 mg Benazepril 10 g Ramipril 2,5 mg
Antagonisti dei recettori dell'angiotensina II	Losartan 25 mg	Valsartan 80 mg Irbesartan 75 mg Candesartan 4 mg
Beta-bloccanti	Carvedilolo 25 mg	Bisoprololo 10 mg Nebivololo 10 mg
Antialdosteronici	Spironolattone 25 mg	Canrenoato di potassio 25 mg
Diuretici dell'ansa	Furosemide 25 mg	Torasemide 6,25 mg

- ACE-inibitori (ACE-I);
- agenti antialdosteronici (AAA);
- diuretici dell'ansa (FUR);
- calcio-antagonisti (CCB);
- digossina (DIG);
- agenti antiaggreganti piastrinici (APA);
- anticoagulanti orali (OAC);
- allopurinolo (X);
- altri farmaci (O).

Le dosi sono state normalizzate per il farmaco di riferimento: tutti gli ARB misurati in equivalenti di losartan, i BB in equivalenti di carvedilolo, gli ACE-I in equivalenti di enalapril, gli AAA in equivalenti di spironolattone e così via come riportato in *tabella 1*.

Statistica

L'analisi statistica è stata effettuata applicando il test del Chi-quadro o il test di Fisher quando il numero non era sufficiente per la validazione del test del Chi-quadro. Tutti i risultati sono stati espressi in percentuali. I risultati relativi alle variabili continue sono state espressi come media più deviazione standard (DS). Laddove si era individuata una distribuzione normale della variabile in uso (test di Kolmogorov-Smirnov associato all'indice di Lilliefors) è stato applicato il test ANOVA.

L'analisi statistica è stata condotta con supporto software Epi Info 6.0, distribuito dai *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), e con STATISTICA versione 6.0.

Il livello di significatività è stato posto per $p < 0,05$.

Risultati

Hanno partecipato allo studio 24 Unità Operative di Medicina Interna delle 40 esistenti in Toscana (60%); con un'omogenea distribuzione geografica.

La coorte indagata era composta da 338 pazienti consecutivi con età media di 81 ± 9 anni, di cui 156 maschi (46,2%) e 182 femmine (53,8%).

I soggetti con LVEF $\geq 50\%$ erano 112 (33,1%), quelli con LVEF $< 50\%$ 226 (66,9%).

Nel gruppo con funzione sistolica conservata sono risultati prevalenti il sesso femminile, l'eziologia ipertensiva e un elevato indice di massa corporea (BMI); inoltre l'età media era maggiore, anche se non in misura statisticamente significativa.

I pazienti con SCS hanno presentato, sia all'ammissione in ospedale sia alla dimissione, una maggiore compromissione funzionale in accordo con la classe NYHA; la mortalità intraospedaliera è risultata aumentata, ma in modo non significativo (*tabella 2*).

Le cause di ammissione in ospedale più frequentemente registrate nei soggetti con SCD sono state le crisi ipertensive e la fibrillazione atriale (*tabella 3*).

Il numero medio di farmaci assunto dai pazienti al momento del ricovero era minore di quello prescritto alla dimissione in entrambe le forme di scompenso ($3,00 \pm 1,49$ vs $3,81 \pm 1,27$; $p < 0,001$).

I gruppi di farmaci più frequentemente assunti prima del ricovero erano i diuretici e gli ACE-I, seguiti dagli antiaggreganti piastrinici e dalla digossina. Questi stessi farmaci erano i più prescritti alla dimissione, con frequenza significativamente maggiore per diuretici e ACE-I, spironolattone e allopurinolo. Nessuna differenza statisticamente significativa è stata riscontrata per gli altri farmaci (*tabella 4*).

Per quanto attiene alla posologia (tenuto conto della definizione di equivalenza per ogni gruppo farmacologico indicata in *tabella 1*), in *tabella 5* è riportato il dosaggio medio dei farmaci (espresso in mg/die) in tutto il campione studiato, con confronto fra dose assunta prima del ricovero e quella prescritta alla dimissione. Un incremento statisticamente significativo si è registrato solo nella classe degli ACE-I e dei BB.

Confrontando la posologia media di ciascun gruppo di farmaci nei due tipi di scompenso, non sono emerse differenze nelle dosi assunte prima del ricovero. Alla dimissione, invece, si è registrata una differenza statisticamente significativa delle dosi di BB nello SCD rispetto allo SCS ($17,86 \pm 15,90$ mg/die vs $9,69 \pm 9,06$ mg/die; $p < 0,05$).

Tabella 2 Database dello studio PRESYF-HF Toscana: numerosità, frequenza e relativa significatività statistica con stratificazione per età, sesso, eziologia, copatologie, gravità all'ingresso, durata della degenza, gravità alla dimissione, dati strumentali e laboratoristici.

	Totale (%)	LVEF < 50%	LVEF ≥ 50%	p
• N. casi	338	226 (66,9%)	112 (33,1%)	
• Età (anni ± DS)	81,9 ± 7,8	80,8 ± 7,1	81,3 ± 9,1	NS
• Sesso maschile	156 (46,2%)	53,1%	31,3%	0,002
• Eziologia				
Ischemica	178 (52,7%)	148 (65,4%)	30 (26,8%)	<0,001
Ipertensiva	146 (43,2%)	84 (37,2%)	62 (55,4%)	<0,001
Valvolare	57 (16,9%)	37 (16,4%)	20 (17,9%)	<0,001
Primitiva	12 (3,6%)	8 (3,5%)	4 (3,6%)	NS
• Copatologie				
Diabete mellito	94 (27,8%)	60 (26,6%)	34 (30,4%)	NS
Insufficienza renale	33 (9,8%)	25 (11,1%)	8 (7,1%)	NS
Ipertensione arteriosa	135 (39,9%)	81 (35,8%)	54 (48,2%)	<0,001
Depressione	33 (9,8%)	22 (9,7%)	11 (9,8%)	NS
• Gravità all'ingresso				
Classe NYHA II	50 (14,8%)	21 (9,3%)	29 (25,9%)	<0,001
Classe NYHA III	134 (39,6%)	89 (39,9%)	45 (40,2%)	NS
Classe NYHA IV	151 (44,7%)	113 (50,0%)	38 (33,9%)	NS
• Durata della degenza (giorni ± DS)	8,82 ± 5,18	5,65 ± 8,60	8,68 ± 5,49	NS
• Gravità alla dimissione				
Classe NYHA I	47 (13,9%)	22 (9,7%)	25 (22,3%)	<0,01
Classe NYHA II	172 (50,9%)	112 (49,6%)	60 (53,6%)	NS
Classe NYHA III	89 (26,3%)	69 (30,5%)	20 (17,9%)	NS
Classe NYHA IV	8 (2,3%)	5 (2,2%)	3 (2,7%)	NS
Deceduti	12 (3,6%)	9 (4,0%)	3 (2,7%)	NS
• BMI (N. casi)	(205) 25,8 ± 5,0	(141) 24,9 ± 3,7	(64) 27,6 ± 6,6	<0,001
• Frequenza cardiaca/minuto	(327) 93,4 ± 22,7	(118) 95,1 ± 22,7	(109) 90,0 ± 22,5	NS
• Fibrillazione atriale	(134) 39,6%	(89) 39,3%	(45) 40,2%	NS
• Pressione arteriosa sistolica (mmHg)	(335) 142,0 ± 27,8	(223) 139,0 ± 27,9	(112) 148,2 ± 26,7	<0,01
• Creatininemia (mg/dL)	(332) 1,4 ± 0,9	(221) 1,5 ± 1,0	(111) 1,3 ± 0,7	<0,05
• Creatininemia > 2,5 mg/dL	(29) 8,6%	(23) 10,2%	(6) 5,4%	NS
• Emoglobina (g/dL)	(338) 12,3 ± 2,0	(226) 12,4 ± 2,0	(112) 12,1 ± 2,1	NS
• Natriemia (mEq/L)	(338) 138,6 ± 5,1	(226) 138,3 ± 5,5	(112) 139,2 ± 4,2	NS
• BNP	(22) 840,0 ± 810,4	(10) 1.112,9 ± 901,1	(12) 512,4 ± 566,9	NS
• NTpro-BNP	(32) 10.304,6 ± 14.870,6	(28) 10.901,6 ± 15.711,3	(4) 6125,3 ± 6069,5	NS
• Ca-125 (N. casi)	(89) 82,6 ± 114,0	(59) 89,7 ± 127,7	(30) 68,7 ± 80,5	NS

Legenda: LVEF = Left Ventricular Systolic Function; DS = deviazione standard; NS = non significativo; PA = pressione arteriosa; BMI = Body Mass Index; BNP = Brain Natriuretic Peptide.

Discussione

Nella nostra coorte di pazienti ricoverati in Medicina Interna la prevalenza dello SCD è stata del 33%. Studi retrospettivi hospital based hanno dimostrato una prevalenza maggiore (dal 40 al 53%). La ragione di tale discrepanza può essere individuata nelle differenze, tra le popolazioni prese in esame, relative all'età [10,11], al sesso [12,13], alla razza [14] o nei diversi metodi impiegati per misurare la disfunzione ventricolare [2,15]. Laddove si sia usato il metodo ecocardiografico, si è spesso scelta una soglia troppo bassa (LVEF > 40%) per definire conservata la funzione sistolica ventricolare sinistra [16–18]. Inoltre, in questi studi, il tempo di esecuzione dell'esame è stato raramente preso in considerazione ed è evidente come ciò possa influire significativamente nel modificare la prevalenza del fenomeno. È ragionevole supporre, infatti, che un episodio di

scompenso cardiaco indotto da un evento ischemico possa coincidere con una fase di depressione della funzione contrattile ventricolare sinistra nel momento dell'evento, e che successivamente essa possa regredire. Pertanto, registrare una LVEF "normale" a distanza dall'evento potrebbe indurci a classificare come SCD quello che in fase acuta era invece uno scompenso sistolico.

Studi simili al nostro hanno dimostrato una prevalenza analoga a quella dei nostri dati, ma hanno peraltro confermato che è cruciale scegliere valori di LVEF *sicuramente* "normali". In uno studio spagnolo su 328 pazienti ospedalizzati, con esame ecocardiografico eseguito entro 48 ore dall'ingresso [19], la prevalenza dello SCD è risultata del 41%. Tuttavia, in questo caso, erano inclusi pazienti (prevalentemente femmine) con funzione ventricolare modicamente depressa (LVEF ≥ 40%). In un altro studio prospettico con ecocardiografia eseguita entro 72 ore, la prevalenza di LVEF ≥ 40% è risultata del 48% [20].

Tabella 3 Fattori precipitanti che hanno determinato il ricovero (distribuzione percentuale nelle due forme di scompenso).

Cause di ricovero	SCS (%)	SCD (%)
Aggravamento malattia di base	53	50
Iperensione arteriosa	13	26
Aritmie	8	19
Infezioni	9	13
Causa non definibile	12	12
Scarsa compliance	6	11
Anemia	7	5
Infarto del miocardio	2	3
Altro	2	3
Tireotossicosi	1	2
Stress emotivi	2	2
Embolia polmonare	1	1
Miocardite/endocardite	0	0

Legenda: SCS = scompenso cardiaco sistolico; SCD = scompenso cardiaco diastolico.

Le caratteristiche demografiche della nostra coorte sono simili a quelle di studi osservazionali effettuati nel medesimo setting [21,22]. I pazienti ammessi allo studio sono stati consecutivi e senza criteri di esclusione, per cui si possono considerare molto simili a quelli del mondo reale [23–25].

I nostri dati confermano che i soggetti con SCD sono soprattutto di sesso femminile e più anziani dei soggetti con SCS [26]. In questo gruppo, inoltre, sono compresi maggiormente pazienti con ipertensione arteriosa e con più elevato BMI.

Le comorbidità erano ugualmente rappresentate in entrambi i gruppi. La fibrillazione atriale (FA) era più frequente nei soggetti con funzione sistolica conservata che in quelli con funzione sistolica depressa, ma in misura statisticamente non significativa. Complessivamente la FA è molto frequente nella nostra coorte, probabilmente a causa dell'età avanzata ed è noto che la FA è età-dipendente [27].

Tabella 5 Dosi medie (esprese in mg/die) di ciascun gruppo di farmaci prima del ricovero e alla dimissione.

Farmaco	Prericovero	Dimissione	p (ANOVA)
DIG	0,141	0,133	NS
ARB	60,4	57,8	NS
ACE-I	10,9	13,0	<0,01
FUR	58,4	61,2	NS
AAA	56,2	63,4	NS
BB	10,6	20,0	<0,05
Ticlopidina	458,3	420,5	NS
ASA	115,6	108,8	NS
X	211,6	211,2	NS

Legenda: DIG = digossina; ARB = antagonisti dei recettori dell'angiotensina II; ACE-I = ACE-inibitori; FUR = diuretici dell'ansa; AAA = agenti antialdosteronici; BB = beta-bloccanti; ASA = acido acetilsalicilico; X = allopurinolo; NS = non significativo.

Per quanto riguarda la terapia praticata, occorre premettere che la maggior parte dei trial si è focalizzata sul trattamento dello SCS: fino a poco tempo fa nessuno studio è stato pianificato specificamente per definire le differenze di trattamento fra le due forme di scompenso. A tutt'oggi il trattamento dello SCD, come indicato dalle più recenti linee guida, è diretto a normalizzare la pressione arteriosa, a promuovere la regressione dell'ipertrofia ventricolare sinistra, a prevenire la tachicardia, a trattare i sintomi della congestione e a mantenere il ritmo sinusale: in realtà, più che su dati evidence based, è fondato sull'empirismo [28].

L'analisi retrospettiva di coorti marginali di pazienti con SCD arruolati in studi sullo SCS non ha, di fatto, chiarito se l'approccio terapeutico debba essere differente. Peraltro, se effettuiamo un'analisi retrospettiva sia dei trial più recenti sia dei nuovi trial sullo SCD, ci accorgiamo che in realtà essi

Tabella 4 Consumo di farmaci: confronto fra il dato prericovero e quello alla dimissione in tutti i casi studiati.

	Tutti i casi			SCD			SCS		
	Prericovero (%)	Dimissione (%)	Odds ratio	Prericovero (%)	Dimissione (%)	Delta	Prericovero (%)	Dimissione (%)	Delta
DIG	35,5	35,6	NS	41,1	37,6	-8,4	32,7	34,6	5,6
ARB	6,2	6,7	NS	4,5	8,3	85,0	7,1	6,0	-15,4
ACE-I	57,4	71,2	<0,01	62,5	71,6	14,5	54,9	71,0	29,3
FUR	63,3	89,3	<0,001	54,5	85,3	56,7	67,7	91,2	34,8
AAA	24,9	33,1	<0,05	21,4	29,4	37,0	26,5	35,0	31,9
BB	17,5	24,2	NS	9,8	12,8	30,8	21,2	30,0	41,0
CCB	12,1	11,0	NS	14,3	12,8	-10,1	11,1	10,1	-8,4
APA	45,0	53,4	NS	38,4	47,7	24,3	48,2	56,2	16,6
OAC	18,6	19,3	NS	16,1	18,3	14,2	19,9	19,8	-0,5
X	19,8	33,1	<0,001	17,0	27,5	62,2	21,2	35,9	69,2

Legenda: SCD = scompenso cardiaco diastolico; SCS = scompenso cardiaco sistolico; NS = non significativo; DIG = digossina; ARB = antagonisti dei recettori dell'angiotensina II; ACE-I = ACE-inibitori; FUR = diuretici dell'ansa; AAA = agenti antialdosteronici; BB = beta-bloccanti; CCB = calcio-antagonisti; APA = agenti antiaggreganti piastrinici; OAC = anticoagulanti orali; X = allopurinolo.

non identificano questa sindrome sulla base dei rigidi criteri di definizione adottati nel nostro studio.

In particolare, nel trial dell'*Ancillary Digitalis Investigation Group* [29], condotto in 998 pazienti con funzione ventricolare sinistra definita da una LVEF > 45%, è risultato che la digitale

potrebbe ridurre l'ospedalizzazione per scompenso cardiaco (end-point secondario) ma non la mortalità. L'analisi evidenzia, però, una mortalità solo del 7% e una reospedalizzazione inferiore al 20% nel primo anno di follow-up, e ciò pone dubbi sulla popolazione studiata (troppo a basso rischio!).

Tabella 6 Principali trial sullo scompenso cardiaco diastolico: caratteristiche e limiti.

Trial	Ancillary DIG [29]	PEP-CHF [30]	CHARM-Preserved [31]	SENIORS [32]	I-PRESERVE [33]
	Digossina vs placebo	Perindopril 2-4 mg vs placebo	Candesartan 8-32 mg vs placebo	Nebivololo vs placebo	Irbesartan 300 mg vs placebo
Pazienti randomizzati (N)	988 492 = digossina 496 = placebo	850	3.023	2.128	4.100
Criteri di arruolamento		Ospedalizzazione per motivi cardiovascolari nei 6 mesi precedenti	Classi funzionali NYHA II-IV da almeno 4 settimane, storia di ricovero ospedaliero per una ragione cardiovascolare e LVEF > 40%		
Follow-up	3,1 anni	18 mesi	36,6 mesi	21 mesi	24 mesi
		Solo il 40% degli eventi nel gruppo placebo. Il 36% del gruppo placebo trattato con farmaci attivi (ACE-I 90%)	Solo l'8,1% del gruppo candesartan e il 9,1% del gruppo placebo hanno avuto morte o eventi cardiovascolari (coorte a basso rischio)	36% con LVEF > 35% e solo un centinaio di pazienti con LVEF > 50%	
LVEF		LV wall motion index di 1,4-1,6 equivalente a una LVEF tra il 40% e il 50%	LVEF > 40% e > 50% in 978 e 973 pazienti, rispettivamente, nel gruppo candesartan e nel gruppo placebo	>35%	>45%
Timing dell'ecocardiografia		Al momento dell'arruolamento	Non riportato	Non riportato	Non riportato
Altri criteri di inclusione		Età > 70 anni Uso di diuretici Ospedalizzazione negli ultimi 3 mesi	Nessuno	Età > 70 anni Ricovero per scompenso nell'ultimo anno	Segni e sintomi di scompenso cardiaco al momento del ricovero o ricovero per scompenso negli ultimi 6 mesi
End-point		Morte per tutte le cause o riammissione ospedaliera per scompenso	Morte cardiovascolare o riammissione non pianificata in ospedale per scompenso	Morte per tutte le cause o riammissione ospedaliera per causa cardiovascolare	Morte per tutte le cause o riammissione ospedaliera per scompenso
End-point secondari statisticamente significativi	Riduzione delle riospedalizzazioni. Nessuna modificazione nella mortalità		Aumento > 16% nelle riospedalizzazioni (p = 0,017)		

Il trial PEP-CHF [30] ha preso in esame l'efficacia del perindopril, un ACE-I, in soggetti con ospedalizzazione per scompenso cardiaco nei 3-6 mesi precedenti, età > 70 anni e uso di diuretici e nei quali, all'arruolamento, la LVEF era compresa fra il 40% e il 50%. Lo studio ha concluso che la coorte era sottodimensionata (850 casi) per poter ottenere dati attendibili, in considerazione del fatto che, durante il follow-up (18 mesi), si era verificato soltanto il 40% degli eventi nel gruppo placebo. Ciò non ha consentito di definire differenze statisticamente significative fra i due gruppi. Inoltre, un terzo dei soggetti del gruppo di controllo assumeva farmaci attivi (soprattutto altri ACE-I).

Il trial CHARM-Preserved [31], studio in doppio cieco di confronto fra candesartan e placebo, ha arruolato 3.023 pazienti nelle classi funzionali II-IV da almeno 4 settimane o con una storia di ricoveri ospedalieri per scompenso cardiaco. È stata definita conservata una LVEF > 40%; 978 soggetti nel gruppo candesartan e 973 nel gruppo placebo avevano una LVEF > 50%. Gli end-point erano la mortalità e la riospedalizzazione. Lo studio, che coinvolgeva il 20% dei pazienti che stavano ancora assumendo un ACE-I, ha riportato una mortalità o una nuova ospedalizzazione a un anno del 9,1% nei pazienti del gruppo placebo e dell'8,1% in quelli trattati con candesartan, differenza che si avvicina alla significatività statistica ($p = 0,118$). Uno dei motivi addotti a giustificazione dell'assenza di risultato è stato che nella coorte studiata potessero essere stati inclusi pazienti con malattie respiratorie, obesità o affetti da episodi transitori di scompenso. Nessun dato è disponibile per i pazienti con LVEF > 50%.

Nello studio SENIORS [32], il neivololo si è dimostrato efficace nel trattamento dello scompenso cardiaco negli anziani, indipendentemente dal livello di compromissione ventricolare; tuttavia, il sottogruppo con LVEF normale era del tutto marginale e per questa piccola coorte di pazienti mancano dati disaggregati, per cui non si possono trarre conclusioni.

I risultati degli studi citati sono sintetizzati nella *tabella 6*, che riporta anche i dati principali dello studio I-PRESERVE con l'impiego dell'irbesartan [33].

Un recente lavoro [34] sull'impiego dei beta-bloccanti nello scompenso cardiaco a funzione sistolica conservata, pur indicando un effetto positivo sulla mortalità, che necessita però di una conferma in trial randomizzati controllati, di fatto ha incluso nel campione anche soggetti che presentavano una LVEF lievemente depressa (> 40%).

Nel nostro studio, in cui i farmaci utilizzati sono quelli indicati dalle linee guida sullo scompenso cardiaco [35,36], si osserva una tendenza all'aumento del loro numero dall'ingresso alla dimissione. Si nota ancora un relativo sottoutilizzo dei beta-bloccanti, anche se bisogna considerare che la popolazione della nostra coorte si caratterizza per un'età molto avanzata. In ogni caso, la percentuale dei trattati è maggiore alla dimissione.

Non esistono sostanziali differenze prescrittive fra i pazienti con scompenso cardiaco a funzione sistolica conservata e quelli con funzione sistolica depressa, se si eccettua un uso maggiore dei beta-bloccanti in questi ultimi.

I diuretici si dimostrano ancora una volta, nel nostro contesto, i farmaci più impiegati: ciò è giustificato dalla necessità di controllare anche i sintomi (dispnea, edemi ecc.) che caratterizzano la clinica e condizionano pesantemente la qualità di vita dell'anziano scompensato.

Conclusioni

I nostri dati sono relativi alle "abitudini" prescrittive dell'internista nella cura dei pazienti ricoverati per scompenso cardiaco e non sono, pertanto, il risultato di un trial randomizzato controllato, né prevedevano un follow-up per definire se tali abitudini fossero prognosticamente utili. Lo studio "fotografa" come venga trattato il paziente con SCD, in assenza di linee guida specifiche, tenuto conto delle caratteristiche, non solo demografiche, del paziente "complesso" ricoverato nelle UO di Medicina Interna della Regione Toscana.

La terapia alla dimissione è quella che rappresenta "più da vicino" la prescrizione del mondo reale.

Appendice 1. UO di Medicina Interna che hanno partecipato allo studio PRESYF-HF Toscana

UO Medicina Interna	Responsabile UO	Referenti
Abbadia San Salvatore (SI)	R. Castro	
Arezzo	C. Pedace	M. Bernardini
Barga (LU)	G. Rinaldi	
Bibbiena (AR)	E. Santoro	G. Parca
Careggi 1 (FI)	C. Nozzoli	V. Verdiani
Castel del Piano (GR)	P. Corradini	
Cecina (LI)	G.F. Landini	
Empoli (FI)	G. Lombardo	A. Dei
Fivizzano (MS)	M. Cozzalupi	C. Gigli
Grosseto	M. Cipriani	M. Alessandri
Livorno 2	C. Bartolomei	C. Carnesecchi
Lucca 2	A. Nardini	M.C. Andreucci, A. Tucci
Montepulciano (SI)	P. Biagi	L. Abate, S. Bocchini
Massa Marittima (GR)	A. Brancato	
Pescia (PT)	R. Laureano	G. Panigada
Piombino (LI)	A. Testa	
Pisa 5	C. Passaglia	G.C. Tintori
Pistoia 1	G. Pettinà	
Pistoia 2	G. Seghieri	F. Cipollini
Poggibonsi (SI)	W. Boddi	A. Suardi
Portoferraio (LI)	D. Caniggia	
San Marcello	E. Silvestrini	
Pistoiese (PT)		
Volterra (PI)	R. Capiferri	G. Vagheggini

Conflitto di interessi

Gli autori dichiarano di essere esenti da conflitto di interessi.

Bibliografia

- [1] Hildebrandt P. Systolic and nonsystolic heart failure: equally serious threats. *JAMA* 2006;296(18):2259–60.
- [2] Quiñones MA. Assessment of diastolic function. *Prog Cardiovasc Dis* 2005;47(5):340–55.

- [3] Malki Q, Sharma ND, Afzal A, Ananthsubramaniam K, Abbas A, Jacobson G, et al. Clinical presentation, hospital length of stay, and readmission rate in patients with heart failure with preserved and decreased left ventricular systolic function. *Clin Cardiol* 2002;25(4):149–52.
- [4] Vasan RS, Levy D. Defining diastolic heart failure: a call for standardized diagnostic criteria. *Circulation* 2000;101(17):2118–21.
- [5] Hogg K, Swedberg K, McMurray J. Heart failure with preserved left ventricular systolic function; epidemiology, clinical characteristics, and prognosis. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(3):317–27.
- [6] Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2006;355(3):251–9.
- [7] Biagi P, Abate L, Alessandri M, Bocchini S, Verdiani V, Pettinà G, et al. Heart failure with preserved systolic function: prevalence and clinical features in a cohort of patients admitted to internal medicine units. The study PRESYP-HF Tuscany. *Monaldi Arch Chest Dis* 2007;68(3):165–9.
- [8] Senni M, Tribouilloy CM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Evans JM, Bailey KR, et al. Congestive heart failure in the community: a study of all incident cases in Olmsted County, Minnesota, in 1991. *Circulation* 1998;98(21):2282–9.
- [9] European Study Group on Diastolic Heart Failure. How to diagnose diastolic heart failure. *Eur Heart J* 1998; 19(7):990-1003.
- [10] Hedberg P, Lönnberg I, Jonason T, Nilsson G, Pehrsson K, Ringqvist I. Left ventricular systolic dysfunction in 75-year-old men and women; a population-based study. *Eur Heart J* 2001;22(8):676–83.
- [11] Kitzman DW, Gardin JM, Gottdiener JS, Arnold AM, Boineau R, Aurigemma GP, et al. Importance of heart failure with preserved systolic function in patients \geq 65 years of age. CHS Research Group. *Cardiovascular Health Study*. *Am J Cardiol* 2001;87(4):413–9.
- [12] Ceia F, Fonseca C, Mota T, et al., EPICA Investigators. Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: the EPICA study. *Eur J Heart Fail* 2002;4(4):531–9.
- [13] Masoudi FA, Havranek EP, Smith G, Morais H, Matias F, Costa C, et al. Gender, age, and heart failure with preserved left ventricular systolic function. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(2):217–23.
- [14] Klapholz M, Maurer M, Lowe AM, Fish RH, Steiner JF, Ordin DL, et al., New York Heart Failure Consortium. Hospitalization for heart failure in the presence of a normal left ventricular ejection fraction: results of the New York Heart Failure Registry. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(8):1432–8.
- [15] Maurer MS, Spevack D, Burkhoff D, Kronzon I. Diastolic dysfunction: can it be diagnosed by Doppler echocardiography? *J Am Coll Cardiol* 2004;44(8):1543–9.
- [16] Philbin EF, Rocco Jr TA, Lindenmuth NW, Ulrich K, Jenkins PL. Systolic versus diastolic heart failure in community practice: clinical features, outcomes, and the use of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Am J Med* 2000;109(8):605–13.
- [17] Berry C, Hogg K, Norrie J, Stevenson K, Brett M, McMurray J. Heart failure with preserved left ventricular systolic function: a hospital cohort study. *Heart* 2005;91(7):907–13.
- [18] Cohen-Solal A, Desnos M, Delahaye F, Emeriau JP, Hanania G. A national survey of heart failure in French hospitals. The Myocardopathy and Heart Failure Working Group of the French Society of Cardiology, the National College of General Hospital Cardiologists and the French Geriatrics Society. *Eur Heart J* 2000;21(9):763–9.
- [19] Macín SM, Perna ER, Cíbaro Canella JP, Alvarega P, Pantich R, Rios N, et al. Differences in clinical profile and outcome in patients with decompensated heart failure and systolic dysfunction or preserved systolic function. *Rev Esp Cardiol* 2004;57(1):45–52.
- [20] Smith GL, Masoudi FA, Vaccarino V, Radford MJ, Krumholz HM. Outcomes in heart failure patients with preserved ejection fraction: mortality, readmission, and functional decline. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(9):1510–8.
- [21] Bellotti P, Badano LP, Acquarone N, Griffo R, Lo Pinto G, Maggioni AP, et al., OSCUR Investigators. Specialty-related differences in the epidemiology, clinical profile, management and outcome of patients hospitalized for heart failure; the OSCUR study (Outcome dello Scompenso Cardiaco in relazione all'Utilizzo delle Risorse). *Eur Heart J* 2001;22(7):596–604.
- [22] Di Lenarda A, Scherillo M, Maggioni AP, Acquarone N, Ambrosio GB, Annicchiarico M, et al., 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(4):E12.
- [23] Cleland JG, Swedberg K, Follath F, Komajda M, Cohen-Solal A, Aguilar JC, et al., Study Group on Diagnosis of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. The EuroHeart Failure survey programme. A survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. *Eur Heart J* 2003;24(5):442–63.
- [24] Fonarow GC, ADHERE Scientific Advisory Committee. The Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE): opportunities to improve care of patients hospitalized with acute decompensated heart failure. *Rev Cardiovasc Med* 2003;4(Suppl 7):S21–30.
- [25] Adams Jr KF, Fonarow GC, Emerman CL, LeJemtel TH, Costanzo MR, Abraham WT, et al., ADHERE Scientific Advisory Committee, Investigators. 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(2):209–16.
- [26] Bursi F, Weston SA, Redfield MM, Jacobsen SJ, Pakhomov S, Nkomo VT, et al. Systolic and diastolic heart failure in the community. *JAMA* 2006;296(18):2209–16.
- [27] Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, Kors JA, McAllister A, McClements B, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J* 2006;27(8):949–53.
- [28] Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, Austin PC, Fang J, Haouzi A, et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med* 2006;355(3):260–9.
- [29] Ahmed A, Rich MW, Fleg JL, Zile MR, Young JB, et al. Effects of digoxin on morbidity and mortality in diastolic heart failure: the ancillary digitalis investigation group trial. *Circulation* 2006;114(5):397–403.
- [30] Cleland JG, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J, PEP-CHF Investigators. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J* 2006;27(19):2338–45.
- [31] Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJV, et al., CHARM Investigators, Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved trial. *Lancet* 2003;362(9386):777–81.
- [32] Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, et al., SENIORS Investigators. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005;26(3):215–25.
- [33] Carson P, Massie BM, McKelvie R, McMurray J, Komajda M, Zile, et al., for the I-PRESERVE Investigators. The irbesartan in heart failure with preserved systolic function (I-PRESERVE) trial: rationale and design. *J Card Fail* 2005;11(8):576–85.
- [34] Dobre D, van Veldhuisen DJ, DeJongste MJ, Haaijer-Ruskamp FM. Prescription of beta-blockers in patients with advanced heart failure and preserved left ventricular ejection fraction.

- Clinical implications and survival. *Eur J Heart Fail* 2007;9(3): 280–6.
- [35] Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats GT, et al. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2005;112(12):e154–235.
- [36] Nieminen MS, Böhm M, Cowie MR, Drexler H, Filippatos GS, Jondeau G, et al., ESC Committee for Practice Guideline (CPG). Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: the Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26(4):384–416.