



UNIVERSITÀ DI PISA

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale

Dipartimento di Patologia Chirurgica, Medica, Molecolare e dell'Area Critica

Dipartimento di Ricerca Traslazionale e delle Nuove Tecnologie in Medicina e  
Chirurgia

Corso di Laurea Specialistica in Medicina e Chirurgia

*TESI DI LAUREA*

*“Terapia della riacutizzazione di scompenso cardiaco:  
Levosimendan, effetti a breve e medio termine.”*

*Relatore*

*Prof.ssa Rita MARIOTTI*

*Candidato*

*Antonietta Lucignani*

ANNO ACCADEMICO 2013/2014

*Ai miei genitori e ai miei nonni*

# INDICE

RIASSUNTO.....	5
1.INTRODUZIONE.....	7
1.1 Epidemiologia.....	7
1.2 Classificazione .....	8
1.3 Eziologia dell'insufficienza cardiaca cronica- CHF (chronic heart failure)..	9
1.4 Eziologia dell'insufficienza cardiaca acuta- AHF (acute heart failure).....	10
1.5 Alterazioni cardiache alla base dell'insufficienza cardiaca.....	12
1.6 Fisiopatologia dello scompenso cardiaco.....	16
1.7 Diagnosi di insufficienza cardiaca.....	19
1.8 Presentazione clinica dell'insufficienza cardiaca cronica.....	21
1.9 Terapia dell'insufficienza cardiaca cronica.....	23
1.10 Presentazione clinica dell'insufficienza cardiaca acuta.....	27
1.11 Terapia dell'insufficienza cardiaca acuta.....	28
2.FARMACI INOTROPI E LEVOSIMENDAN.....	31
2.1 Glicosidi digitalici.....	31
2.2 Inibitori delle fosfodiesterasi.....	32
2.3 Agonisti beta-1 adrenergici.....	32
2.4 Levosimendan.....	33
2.5 Effetti clinici durante e dopo l'infusione di Levosimendan .....	37
3.SCOPO DELLA TESI .....	42
4.MATERIALI E METODI.....	43
4.1 Caratteristiche della popolazione .....	43
4.2 Valutazione clinico –strumentale dei pazienti.....	44
4.3 Analisi statistica.....	47

5.RISULTATI.....	48
5.1 Valutazione dei pazienti durante il ricovero.....	48
5.2 Confronto fra gruppi.....	52
6.DISCUSSIONE.....	60
6.1 Discussione dell'andamento della popolazione durante la degenza...	60
6.2 Discussione dell'andamento della popolazione fra la dimissione e il follow-up.....	64
7.CONCLUSIONI.....	66
8. BIBLIOGRAFIA .....	68
9.RINGRAZIAMENTI .....	75

## **RIASSUNTO:**

L'insufficienza cardiaca acuta è un problema di difficile gestione medica, con importante rischio di mortalità per i pazienti non solo durante il periodo di ospedalizzazione, ma anche successivamente, poiché il numero e la gravità degli eventi acuti che seguono la dimissione peggiorano notevolmente la prognosi.

Il Levosimendan è un farmaco introdotto solo recentemente nella pratica clinica. Il suo peculiare meccanismo d'azione, che non comporta un incremento delle concentrazioni di calcio intracellulari, ma una sensibilizzazione della cellula a questo ione, ha fatto sì che venisse studiato come alternativa ai farmaci classici a disposizione per il trattamento delle sindromi da insufficienza cardiaca acuta.

Nello studio descritto in questa tesi, i pazienti ospedalizzati per riacutizzazione di scompenso cardiaco sono stati sottoposti a infusione di Levosimendan; un controllo clinico ed ecocardiografico è stato effettuato prima e dopo l'infusione del farmaco e dopo tre mesi dalla somministrazione. Inoltre, durante la degenza, è stata valutata la variazione della classe NYHA, del peso, del BNP e di altri parametri di laboratorio. Questi dati sono stati utilizzati per valutare l'efficacia del farmaco somministrato sia nel breve sia nel medio termine.

Tutti i pazienti studiati, dopo il trattamento con Levosimendan, hanno mostrato miglioramento in termini di classe NYHA, peso, BNP e di alcuni parametri ecocardiografici (frazione di eiezione e pressione sistolica in arteria polmonare). La maggior parte dei pazienti ha mantenuto tale beneficio nei controlli successivi. Dal punto di vista della sicurezza, nella popolazione in studio non si sono osservate variazioni degli indici di funzionalità epatica e renale in risposta all'infusione del farmaco.

Inoltre la popolazione è stata anche suddivisa in gruppi, in base alla presenza di un'eziologia ischemica dell'insufficienza cardiaca o d'insufficienza renale cronica: queste condizioni non hanno comportato nessuna differenza significativa dell'andamento nel tempo dei parametri esaminati, poiché tutti i pazienti hanno risposto omogeneamente all'infusione di Levosimendan.

In conclusione, i dati ottenuti da questo studio hanno confermato quelli derivati dalla letteratura in merito all'efficacia e alla sicurezza del farmaco, evidenziando un miglioramento clinico-strumentale che permane a medio termine. Inoltre, è stata evidenziata un'analogia risposta al farmaco, sia dei pazienti con eziologia ischemica, sia di quelli con scompenso di origine non ischemica.

## 1.INTRODUZIONE:

### 1.1 Epidemiologia:

L'insufficienza cardiaca è la sindrome fisiopatologica cardiaca più frequente: secondo le più recenti Linee Guida della *European Society of Cardiology* (ESC), nei Paesi industrializzati interessa l'1-2% della popolazione, con una prevalenza che supera il 10% negli ultra-settantenni<sup>1</sup>. L'aumento dell'incidenza della malattia è favorito dall'allungamento della vita media, ma anche da altri fattori, come il più alto numero di diagnosi e il tasso maggiore di sopravvivenza dopo eventi cardiovascolari acuti. Data l'elevata prevalenza del problema, è evidente che riuscire ad ottenere un miglioramento della sopravvivenza e della qualità della vita dei pazienti avrebbe un risvolto importante su una larga fascia della popolazione. Prima che venissero attuate le moderne terapie di gestione dell'insufficienza cardiaca (HF), circa il 60-70% dei pazienti moriva entro 5 anni dalla diagnosi; ad oggi, invece, l'ospedalizzazione si è ridotta del 30-50% e la mortalità ha subito un piccolo decremento.<sup>2</sup>

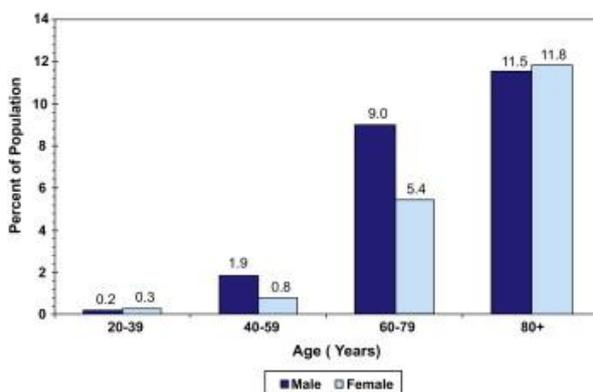


Figura 1 : Prevalenza dell'insufficienza cardiaca per sesso ed età.

L'insufficienza cardiaca può essere definita come un'alterazione fisiopatologica della struttura e/o della funzione cardiaca, in cui il cuore è incapace di apportare un'adeguata quantità di sangue per le richieste metaboliche dei tessuti, oppure è in grado di svolgere tale funzione solo a scapito di un aumento delle pressioni di riempimento ventricolari.<sup>3</sup>

## 1.2 Classificazione<sup>3,4</sup>:

La terminologia usata per classificare l'insufficienza cardiaca fa riferimento alla misurazione della frazione di eiezione (EF), solitamente stimata tramite l'ecocardiografia: l'EF si definisce come il quoziente fra la differenza del volume telediastolico e telesistolico del ventricolo sinistro e il volume telediastolico del medesimo.

$$EF = (\text{Volume telediastolico} - \text{Volume telesistolico}) / \text{Volume telediastolico}$$

In base alla frazione di eiezione si riconoscono due grandi categorie di HF:

- HF rEF: insufficienza cardiaca con ridotta frazione di eiezione;
- HF pEF: insufficienza cardiaca con preservata frazione di eiezione, in presenza di un'alterazione strutturale d'organo e/o di disfunzione diastolica.

Altri due criteri classificativi fondamentali sono quelli *dell'American Heart Association* (AHA), che tiene conto della storia naturale della malattia, e la classificazione funzionale stabilita dalla *New York Heart Association*, basata sulla sintomatologia del paziente e la limitazione delle sue attività funzionali.

<b>CLASSIFICAZIONE AHA</b>	<b>CLASSIFICAZIONE NYHA</b>
<b>A:</b> paziente senza alterazioni strutturali cardiache e sintomatologia, ad alto rischio	<b>I:</b> paziente asintomatico
<b>B:</b> paziente asintomatico ma con alterazioni strutturali	<b>II:</b> paziente sintomatico con leggera limitazione dell'attività fisica ordinaria (es fare una rampa di scale)
<b>C:</b> paziente con alterazioni strutturali e sintomatologia presente o passata	<b>III:</b> paziente con sintomatologia tale da limitare le attività quotidiane, asintomatico a riposo
<b>D:</b> paziente con scompenso refrattario alla terapia	<b>IV:</b> paziente sintomatico a riposo

Tabella 1: Classificazione AHA e NYHA dell'insufficienza cardiaca.

Le prime due classi dell'AHA comprendono pazienti che non manifestano i segni e i sintomi di scompenso cardiaco, il quale dunque potrebbe anche essere definito come la

manifestazione clinica dell'insufficienza cardiaca. Infatti, la sindrome dello scompenso si estrinseca sul piano clinico quando entrano in gioco dei meccanismi compensatori, prevalentemente di natura neuro-ormonale, che instaurano un circolo vizioso responsabile del progressivo deterioramento della funzione cardiaca.

È possibile, inoltre, classificare l'insufficienza cardiaca in base alla presentazione clinica in:

- Insufficienza cardiaca cronica: comporta una progressiva riduzione della funzionalità miocardica e si manifesta clinicamente con lo scompenso cardiaco congestizio;
- Insufficienza cardiaca acuta: solitamente determinata da eventi precipitanti che compromettono il compenso emodinamico in un paziente con insufficienza cardiaca cronica, si manifesta con un aggravamento improvviso del quadro clinico, come ad esempio il passaggio a una classe funzionale (NYHA) più compromessa o la comparsa di edema polmonare acuto. Più raramente, può rappresentare l'esordio di un'insufficienza cardiaca fino a quel momento asintomatica.

### **1.3 Eziologia dell'insufficienza cardiaca cronica - CHF (chronic heart failure):<sup>3,4,5</sup>**

Le cause d'insufficienza cardiaca sono molteplici e talvolta tra loro sovrapposte; di seguito sono elencate le condizioni epidemiologicamente più rappresentate<sup>6</sup>:

1. *Ischemia miocardica* (eziologia più frequente): l'ischemia e la conseguente necrosi danneggiano il miocita, alterano la cinesi regionale nel breve termine (in maniera più o meno estesa a seconda dell'area ischemica) e nel tempo inducono rimodellamento ventricolare;<sup>7</sup>

2. *Cardiomiopatia dilatativa*: in questa patologia si ha un'alterazione primitiva sistolica ventricolare, con deficit di contrattilità che porta all'insufficienza<sup>8</sup>. Anche la cardiomiopatia restrittiva e quella ipertrofico-ostruttiva possono portare allo scompenso cardiaco, in questo caso provocando una disfunzione inizialmente diastolica con inadeguato riempimento ventricolare;

### 3. *Valvulopatie:*

- La stenosi mitralica riduce il riempimento ventricolare, quindi la gittata sistolica;
- L'insufficienza mitralica cronica disperde parte del volume da eiettare tramite rigurgito in atrio sinistro; l'insufficienza mitralica acuta crea un aumento della pressione atriale sinistra e successivamente del circolo venoso polmonare, con congestione ed edema polmonare acuto (EPA);
- La stenosi aortica incrementa il post-carico, causando ipertrofia ventricolare concentrica e disfunzione dapprima diastolica e poi sistolica;
- L'insufficienza aortica fa sì che il sangue eiettato in sistole refluisca in ventricolo sinistro durante la diastole, causando sovraccarico di volume. In acuto, l'insufficienza aortica determina EPA per aumento della pressione ventricolare e atriale sinistra, con conseguente congestione del circolo polmonare;

4. *Ipertensione:* comporta aumento del post-carico, inducendo un'ipertrofia ventricolare concentrica: questa, a sua volta, determina una disfunzione diastolica, per alterata compliance della camera cardiaca, a cui può successivamente associarsi una disfunzione sistolica<sup>7</sup>;

5. *Altre cause:* miocarditi, aritmie, tamponamento cardiaco, embolia polmonare massiva etc.

#### **1.4 Eziologia dell'insufficienza cardiaca acuta - AHF (acute heart failure):**

L'insufficienza cardiaca acuta può manifestarsi come quadro di esordio della patologia, o, più frequentemente, come peggioramento clinico di un paziente con scompenso cardiaco congestizio. Numerosi eventi possono modificare il precario equilibrio clinico ed emodinamico di un paziente con insufficienza cardiaca cronica, portando al deterioramento della funzione cardiaca in maniera più o meno rapida<sup>3,4</sup>:

a. CAUSE DI DETERIORAMENTO ACUTO DELLA FUNZIONE CARDIACA:

- *Aritmie ventricolari* (ad es. tachicardia ventricolare): determinano una contrazione non efficace del miocardio;<sup>9</sup>
- *Aritmie sopra-ventricolari*: l'insorgenza di fibrillazione atriale può compromettere l'equilibrio emodinamico in un paziente con insufficienza cardiaca cronica, per il venir meno del contributo atriale al riempimento ventricolare e per il possibile aumento della frequenza cardiaca.<sup>10</sup> Anche severe bradicardie o disturbi di conduzione possono condurre a un deterioramento acuto della funzione cardiaca;
- *Sindromi coronariche acute (SCA)*: l'ischemia miocardica porta a deficit della cinesi regionale più o meno estesi in base al ramo coinvolto e alla sede dell'ostruzione<sup>11</sup>;
- *Embolia polmonare massiva*: l'occlusione di un segmento del circolo polmonare, oltre che ad un sovraccarico delle sezioni destre, provoca una riduzione importante dell'afflusso di sangue al ventricolo sinistro, con decremento della gittata sistolica e della perfusione coronarica;
- *Tamponamento cardiaco*: il rapido accumulo di liquido in cavità pericardica crea sia una disfunzione diastolica, dovuta alla pressione esercitata dal liquido pericardico che ostacola il riempimento ventricolare, con conseguente riduzione dello *stroke volume*;
- *Crisi ipertensiva*: si realizza un brusco aumento del post-carico, che non viene compensato da un aumento della contrattilità miocardica;
- *Dissezione aortica*: in questa patologia si produce una breccia nella tonaca intima dell'aorta ascendente o dell'arco, con formazione, tra l'intima e la tonaca media, di un falso lume in cui scorre il sangue. Ciò può comportare sia una rottura del vaso con shock ipovolemico, sia una risalita retrograda del falso lume, che può alterare la valvola aortica oppure causare occlusione di un ostio coronarico, causando rispettivamente insufficienza aortica acuta o ischemia coronarica.

b. CAUSE DI DETERIORAMENTO SUBACUTO DELLA FUNZIONE CARDIACA:

- *Infezioni*: la congestione polmonare predispone a infezioni respiratorie e, viceversa, la flogosi può favorire il peggioramento dello scompenso: infatti, lo stato

flogistico in generale crea un aumento del metabolismo cellulare e spesso si accompagna a febbre, la quale causa un incremento della frequenza cardiaca di 8/10 bpm per ogni grado sopra i 37°, con conseguente incremento del lavoro cardiaco;

- *Anemia*: la ridotta concentrazione di emoglobina, con conseguente ridotto apporto di ossigeno ai tessuti, porta a un circolo iperdinamico che può dare precipitare l'insufficienza cardiaca, soprattutto in un paziente con preesistente riduzione della funzione cardiaca. Questa condizione era in passato definita "insufficienza cardiaca ad alta portata";
- *Gravidanza*: comporta un aumento della portata cardiaca;
- *Disfunzione renale*: incrementa il volume ematico circolante per ritenzione di fluidi e, inoltre, si associa spesso a ipertensione;
- *Mancata aderenza alla terapia o interazioni farmacologiche*;
- *Aritmie*;
- *Ipertiroidismo o ipotiroidismo*: l'ipertiroidismo determina un aumento del metabolismo cellulare, con conseguente maggiore richiesta di ossigeno dei tessuti, cui fa fronte un incremento della portata cardiaca: anche l'ipertiroidismo può condurre quindi a un'insufficienza cardiaca ad alta portata. Inoltre, gli ormoni tiroidei potenziano, con effetto sinergico, gli effetti del sistema nervoso simpatico sul cuore e un eccesso di ormoni tiroidei può causare l'insorgenza di FA. L'ipotiroidismo, al contrario, causa depressione della contrattilità miocardica e bradicardia.
- *Abuso di alcol e/o droghe*.

### **1.5 Alterazioni fisiopatologiche alla base dell'insufficienza cardiaca:** <sup>4,5</sup>

La dinamica della funzione cardiaca può essere descritta da tre parametri fondamentali: il pre-carico, il post-carico e la contrattilità. L'alterazione di uno o più di questi fattori porta allo sviluppo della patologia<sup>12</sup>, con andamento cronico e progressivo che tuttavia può essere rallentato da un'adeguata terapia.

#### *PRE-CARICO:*

Rappresenta il grado di riempimento ventricolare e può essere descritto dalla legge di Frank-Maestrini-Starling, la quale afferma che, all'aumentare del volume ventricolare, consegue un incremento proporzionale della gittata sistolica. Ciò è dovuto alla più alta tensione ventricolare, che comporta lo stiramento delle fibre miocardiche, da cui derivano:

- Una maggiore interazione fra i filamenti di actina e miosina, con la formazione di un numero maggiore di ponti trasversi;
- Un aumento della sensibilità della troponina al calcio;
- L'apertura dei canali del calcio sensibili allo stiramento.

Tali meccanismi aumentano la gittata sistolica, ma questo rimane vero solo fino ad un volume telediastolico soglia di circa 150 ml (o fino a valori di lunghezza dei sarcomeri < 2,2 micron), perché oltre tale limite l'allungamento delle fibre miocardiche diviene inefficace. È a questo punto che si realizza un quadro di sovraccarico di volume ventricolare, che porta a disfunzione sistolica e ad aumento della pressione telediastolica della camera cardiaca. Tutto ciò provoca un'ipertrofia eccentrica per compenso allo stress parietale secondo la legge di Laplace.

#### *POST-CARICO:*

È la forza contro cui il cuore agisce per eiettare il sangue nelle arterie durante la fase di contrazione e operativamente può essere assimilato alla pressione (che ostacola l'accorciamento delle fibrocellule miocardiche) vigente all'interno del vaso che prende origine dal ventricolo.

Per garantire una gittata sistolica idonea, il cuore deve generare una pressione intraventricolare tale da opporsi e superare le pressioni arteriose. La legge di Laplace afferma che, per produrre una certa pressione intraventricolare (P), il miocardio deve sviluppare una tensione parietale (o stress parietale) T, il cui valore dipende dallo spessore della parete (h) e dal raggio della camera ventricolare (r), secondo il rapporto:  $P = (T * 2h) / r$ ; quindi, la tensione parietale sviluppata dal ventricolo è:  $T = (P * r) / 2h$ .

Segue che lo stress parietale è direttamente proporzionale al raggio e inversamente proporzionale allo spessore parietale del ventricolo.

### CONTRATTILITÀ:

È la capacità intrinseca delle fibre miocardiche di generare forza e accorciarsi, indipendentemente da pre-carico, post-carico e frequenza cardiaca. La CMD è l'esempio più comune di deficit primario di contrattilità.

$$\text{Stress} = \frac{P r}{2 h}$$

### Meccanismo di Frank-Starling

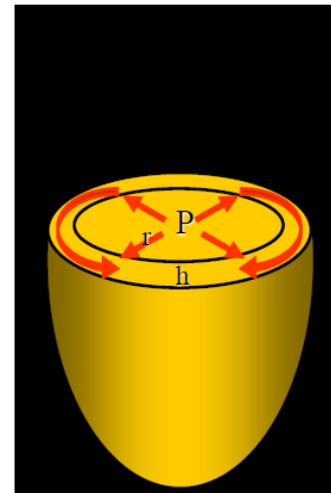
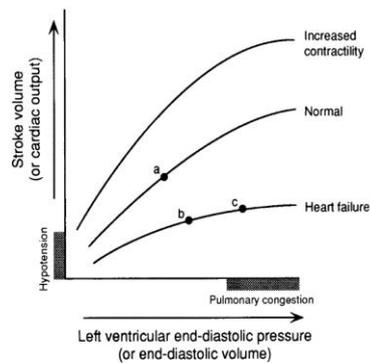


Figura 2: Rappresentazione delle Leggi di Frank-Maestrini-Starling e Laplace.

### RISPOSTA CARDIACA A SOVRACCARICHI DI VOLUME E/O PRESSIONE:

In risposta a un sovraccarico di volume e/o di pressione, il cuore attua meccanismi di compenso finalizzati a mantenere costante lo stress parietale:

- Ipertrofia<sup>4,5,13</sup>:
  - Il cuore compensa con un'ipertrofia eccentrica (distribuzione dei sarcomeri in serie) all'eccesso di volume, che causa un aumento del pre-carico e del raggio del ventricolo. L'incremento di spessore fa sì che il rapporto  $r/d$  rimanga costante e non si abbia variazione di  $T$ ;
  - A fronte di un aumento di pressione ventricolare si instaura un'ipertrofia concentrica<sup>14</sup> (distribuzione dei sarcomeri in parallelo), che comporta una riduzione del raggio e un aumento dello spessore, di modo che non si abbia modificazione di  $T$ . Nel sovraccarico pressorio, si realizza inizialmente uno scompenso diastolico, perché il minor raggio e il maggior spessore creano

un difetto di riempimento a scapito del vantaggio meccanico acquisito, e solo successivamente sistolico quando sopraggiunge la dilatazione.

L'ipertrofia miocardica (sia eccentrica che concentrica) non è accompagnata da un corrispettivo aumento del microcircolo e predispone perciò all'insorgenza di ischemia regionale, con possibile conseguente necrosi e induzione di fibrosi<sup>15</sup>. La possibilità di ischemia è sostenuta anche dall'attivazione del sistema simpatico a seguito della stimolazione dei barocettori per la ridotta gittata sistolica: si ha un maggior consumo di ossigeno miocardico e rischio di aritmie ipercinetiche, favorite anche dalla presenza di fibrosi, la quale può favorire sia meccanismi di rientro, sia focolai ectopici di attività elettrica spontanea.

- Rimodellamento:<sup>4,5,16</sup> quando si realizza un danno miocardico diffuso o localizzato, oppure è presente sovraccarico ventricolare (di volume e/o pressione), si verifica il fenomeno del rimodellamento cardiaco, ossia un'alterazione di geometria, volume, massa ventricolare e della struttura dei miociti. Le anomalie anatomico-patologiche a carico del miocardio sono soprattutto l'ipertrofia,<sup>17</sup> la necrosi, l'apoptosi e infine la fibrosi.
- Alterazione della geometria cardiaca<sup>5, 18</sup>: Un altro importante concetto è quello della "shape", ovvero la morfologia cardiaca; fisiologicamente, il ventricolo sinistro è assimilabile a un ellissoide di rotazione e questa forma è vantaggiosa per una contrazione efficace. In condizioni di scompenso, per la fibrosi e la dilatazione, il cuore diventa più sferico e lo stress di parete aumenta, portando alla riduzione della frazione di eiezione. L'indice di sfericità, rilevato ecocardiograficamente, mette in rapporto il volume ventricolare con il volume di una sfera di diametro pari all'asse longitudinale del ventricolo: questo parametro costituisce un fattore predittivo indipendente per morte cardiovascolare; i suoi valori normali variano da 0,57 a 0,62, mentre nello scompenso il rapporto si avvicina a 1.

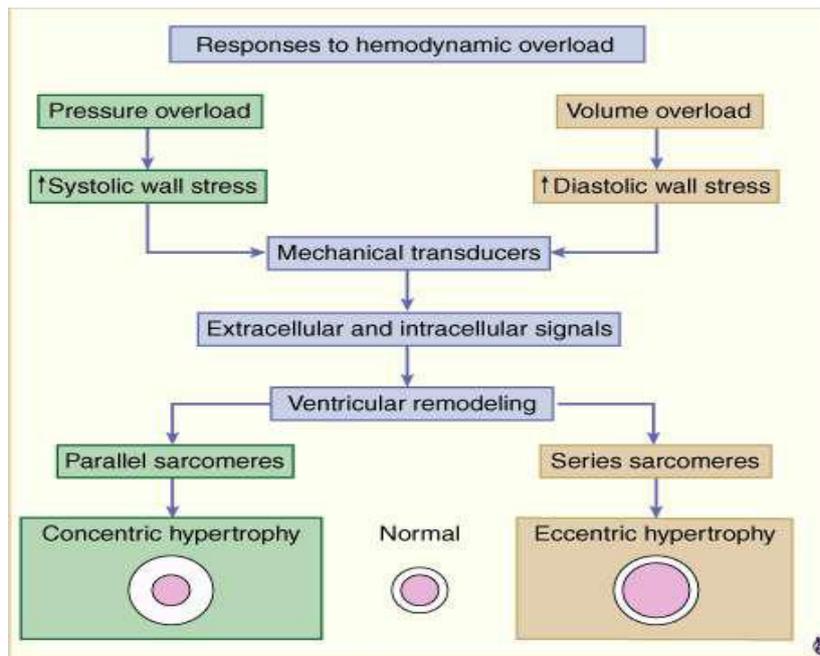


Figura 3 : Risposta cardiaca al sovraccarico di volume e/o pressione.

### 1.6 Fisiopatologia dello scompenso cardiaco:

Nella fisiopatologia dello scompenso cardiaco, a causa della insufficiente portata, entrano in gioco dei sistemi di compenso prevalentemente di natura neuro-umorale<sup>19</sup>.

#### IL COMPENSO NEUROUMORALE<sup>4,5,19</sup>:

Quando si alterano pre-carico, post carico o contrattilità, il cuore sviluppa dei meccanismi di compenso neuro-umorali, che creano un circolo vizioso che favorisce e mantiene le alterazioni cardiache precedentemente descritte. Tali sistemi di compenso comprendono:

- **SISTEMA SIMPATICO:** si ha attivazione del sistema simpatico tramite i barocettori che percepiscono il minor riempimento del letto vascolare; ciò comporta:
  - a) Cronotropismo, inotropismo, batmotropismo e dromotropismo positivi;
  - b) Incremento delle resistenze periferiche per garantire la perfusione degli organi vitali per bilanciamento di flusso;
  - c) Aumento del post-carico e riduzione della pressione arteriosa differenziale (per aumento della diastolica) a causa della vasocostrizione periferica;

- d)** Diminuzione del flusso renale, con attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone: il sistema simpatico stimola la liberazione di renina sia direttamente, sia inducendo vasocostrizione a carico del circolo renale e quindi causando un'ulteriore riduzione della pressione di perfusione.
- *SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONE (RAAS):*<sup>20</sup> il deficit di portata cardiaca provoca ridotta perfusione renale e attivazione sia del RAAS che della sintesi di ADH. Il RAAS produce incremento delle resistenze periferiche e ritenzione idrosalina, mentre l'ADH trattiene prevalentemente acqua libera. Per la legge di Starling, il RAAS tende a far aumentare la gittata sistolica agendo sul pre-carico. Il rene risente precocemente della disfunzione cardiaca (si parla di connessione di Guyton fra rene e cuore) quando rileva una riduzione della pressione di perfusione. Il RAAS è inoltre implicato nel fenomeno del rimodellamento cardiaco.
  - *ENDOTELINA E SOSTANZE VASOCOSTRITTICI:* vi è maggior rilascio di endotelina dalle cellule endoteliali che contribuisce alla vasocostrizione.

L'interruzione di questi sistemi di compenso è alla base dell'efficacia della terapia, che si basa su presidi farmacologici che antagonizzano soprattutto il sistema renina-angiotensina-aldosterone e il sistema simpatico. Le strategie terapeutiche sono in gran parte sovrapponibili tra i pazienti con insufficienza cardiaca, indipendentemente dall'eziologia.

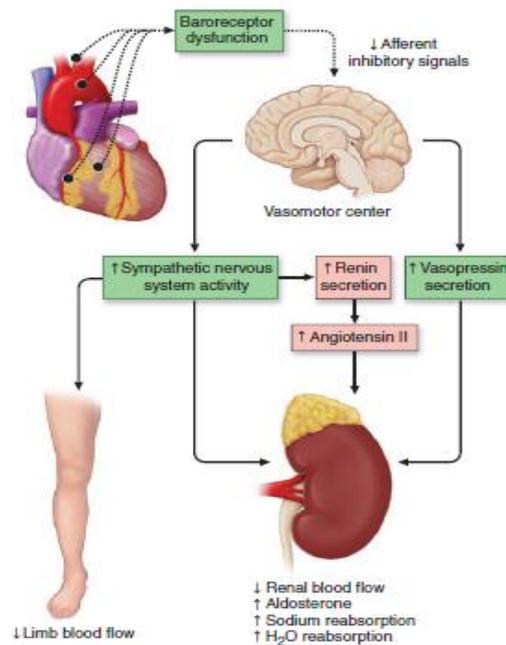


Figura 4: Fisiopatologia dello scompenso cardiaco. Da “Harrison, principi di medicina interna”, XVIII edizione, 2012.

#### SISTEMI CHE CONTRASTANO L'AZIONE NEUROUMORALE:

I meccanismi sopracitati sono controbilanciati da altri mediatori con effetto vasodilatatore, diuretico e inibitorio nei confronti della crescita cellulare. Fra i principali ricordiamo:

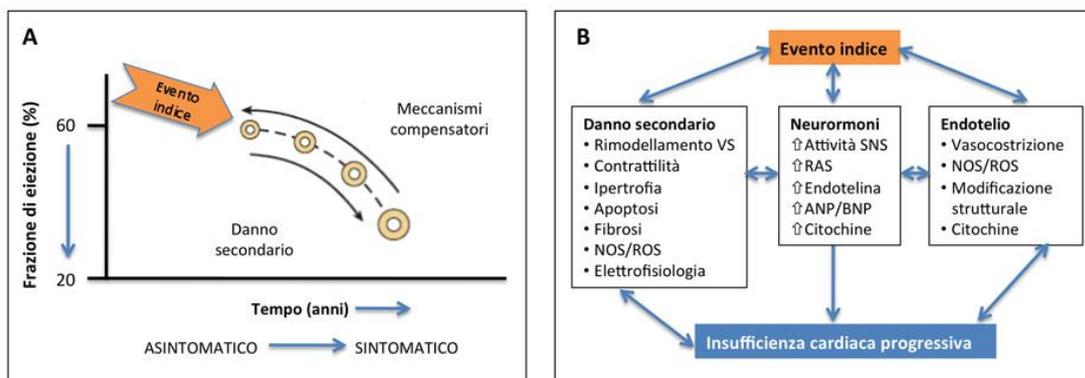
- **MONOSSIDO DI AZOTO (NO)**: prodotto dalle cellule endoteliali in risposta allo *shear stress*, contrasta la vasocostrizione indotta dall'angiotensina II e dall'endotelina.<sup>21,22</sup>
- **PROSTAGLANDINE**: hanno funzione vasodilatatrice ed antiaggregante<sup>23,24</sup>;
- **PNC<sup>25,26</sup>** (peptidi natriuretici cardiaci): ANP (peptide natriuretico atriale) e BNP (peptide natriuretico cerebrale, perché fu isolato per la prima volta nel cervello di un maiale). Tali peptidi vengono secreti in seguito a distensione delle camere cardiache e/o all'ischemia: entrambi inducono vasodilatazione, diuresi e natriuresi, ma anche disfunzione endoteliale e rimodellamento ventricolare. Il BNP è prodotto dai miociti ventricolari in maniera direttamente proporzionale allo stress parietale. Generalmente il rapporto BNP: ANP è 1 a 1, mentre nell'HF aumenta fino a 3,5-5 a 1. Il dosaggio del

BNP o del NT-pro BNP (prodotto di clivaggio a più lunga emivita e stabilità, che viene secreto in concentrazioni equimolari rispetto al BNP) è utilizzato nella diagnosi dello scompenso cardiaco<sup>3</sup>: se il paziente si presenta senza sintomatologia acuta, il cut off per NT-pro BNP è di 125pg/ml e per il BNP è di 35 pg/ml; se il paziente si presenta con sintomatologia acuta, il cut off è di 300 pg/ml per NT-pro BNP e 100pg/ml per il BNP. Generalmente la sensibilità e specificità del dosaggio è minore nei pazienti con presentazione non acuta.

- **DOPAMINA**<sup>27</sup>: a basse dosi (0.5-2 micro g/kg/min), a causa dell'interazione con i recettori D1 e D2, ha azione diuretica per vasodilatazione dell'arteriola afferente glomerulare e riduce il precarico per vasodilatazione splancnica.

**FIGURA 1. Patogenesi dell'insufficienza cardiaca.**

L'HF inizia dopo che un evento indice provoca un iniziale declino della capacità di pompa del cuore (A). A seguito di questa iniziale riduzione della capacità di pompa del cuore si attiva una serie di meccanismi compensatori che coinvolgono il sistema nervoso adrenergico, il sistema renina-angiotensina-aldosterone e il sistema delle citochine (B).



(Modificata da Bonow RO, et al. Malattie del cuore di Braunwald, IX ed. Elsevier Masson, Milano 2012)

**Figura 5: Patogenesi dell'insufficienza cardiaca**

### 1.7 Diagnosi di insufficienza cardiaca:<sup>3</sup>

Secondo le linee guida dell'ESC, per la diagnosi d'insufficienza cardiaca con ridotta frazione di eiezione (HF-rEF) ci si basa sui seguenti punti:

- Sintomi e segni tipici di HF;
- Disfunzione del ventricolo sinistro confermata e quantificata dagli esami strumentali.

Per la diagnosi di insufficienza cardiaca con frazione di eiezione preservata (HF-pEF) ci si basa su<sup>28</sup>:

- Segni e sintomi tipici di HF;
- Funzione ventricolare sinistra normale o moderatamente alterata, con camera cardiaca non dilatata;
- Alterazione strutturale e/o disfunzione diastolica ventricolare.

#### *ITER DIAGNOSTICO:*

Oltre all'anamnesi e all'esame obiettivo del paziente, fondamentali in quanto rilevano i sintomi e i segni che fanno sospettare la patologia, la diagnosi deve essere supportata e confermata da indagini strumentali. L'ecocardiografia è l'esame di maggiore aiuto, poiché fornisce indicazioni sulla funzione e sulla cinetica ventricolare, nonché sulla morfologia e sulle dimensioni delle camere cardiache. Permette inoltre di valutare la frazione di eiezione, utilizzata per classificare l'insufficienza cardiaca, e la pressione sistolica dell'arteria polmonare (PAPs).

#### *VALUTAZIONE CLINICA*<sup>4,5,29,30,31</sup>:

La valutazione clinica, basata su anamnesi ed esame obiettivo, è il primo step dell'iter diagnostico dell'insufficienza cardiaca. Viene raccolta la storia personale del paziente (anamnesi fisiologica e patologica remota e prossima) ponendo particolare attenzione sul grado di attività quotidiana e valutando in quali situazioni insorge l'eventuale dispnea. Inoltre, si raccoglie l'anamnesi familiare e si indaga la presenza di possibili fattori di rischio cardio vascolari. Durante l'esame obiettivo si pone attenzione particolare alla presenza di edemi declivi o turgore delle giugulari; all'auscultazione si ricercano toni aggiunti (ad es. terzo tono o ritmo di galoppo) o soffi patologici a livello cardiaco e rumori umidi sui campi polmonari.

#### *ESAMI STRUMENTALI*<sup>3,4</sup>:

1) *ECG*<sup>29,32</sup>: permette la valutazione della presenza del ritmo sinusale e il calcolo della frequenza cardiaca. Inoltre, può evidenziare segni di ipertrofia ventricolare sinistra o anomalie di conduzione, come un blocco di branca<sup>33</sup> o un blocco atrioventricolare.

2) *Dosaggio del BNP*: il cut-off è diverso in base alla presentazione clinica del paziente: in acuto la soglia è di 300 pg/dl per NT-pro BNP e 100pg/dl per il BNP; nel contesto cronico è di 125 pg/dl per NT-pro BNP e 35 pg/dl per il BNP<sup>3,4,35</sup>;

3) *RX torace*<sup>29</sup>: per valutare lo stato del sistema cardio-respiratorio.

Queste indagini vengono effettuate in base al sospetto clinico di insufficienza cardiaca: se l'ECG risulta nei limiti della norma e il BNP non supera il cut-off, la diagnosi di HF è altamente improbabile.

4) *Ecocardiografia*: conferma la diagnosi stimando la funzione contrattile miocardica (tramite la frazione di eiezione), la morfologia delle camere cardiache (diametri e volumi), le alterazioni valvolari presenti e la pressione sistolica dell'arteria polmonare (PAPs).<sup>36</sup>

5) *Esami di laboratorio*: tutti i pazienti vengono sottoposti a esami di laboratorio, con valutazione di:

- Emocromo
- Elettroliti
- BUN, creatinemia, e-GFR
- Enzimi epatici
- Bilirubina totale
- Funzione tiroidea

Questi dati forniscono un quadro globale dello stato di salute del paziente e permettono di escludere alcune cause di insufficienza cardiaca, come ad esempio un'anemia. Inoltre consentono di individuare eventuali comorbidità, forniscono informazioni prognostiche e permettono la scelta della terapia più opportuna per il paziente.

### **1.8 Presentazione clinica dell'insufficienza cardiaca cronica:**<sup>3,4,5,6</sup>

La sintomatologia dello scompenso cardiaco congestizio (SCC) deriva da alterazioni fisiopatologiche cardiache e dai meccanismi di compenso che si instaurano in risposta a

queste. Le linee guida dell'ESC inquadrano la clinica dello SCC suddividendola in segni e sintomi tipici e meno tipici:

*Sintomi tipici:*

- Dispnea: generalmente da sforzo, con progressiva riduzione dell'intensità dell'attività che genera l'affanno;
- Ortopnea: impossibilità da parte del paziente di riposare in decubito supino per insorgenza di dispnea. Il numero di cuscini su cui dorme il paziente (generalmente due) è un indice utilizzato per stimare la gravità della patologia;
- Dispnea parossistica notturna: si manifesta con tosse o *wheezing* soprattutto dopo 1-3 ore che il paziente si è coricato. Pur avendo le stesse cause dell'ortopnea, richiede un trattamento più immediato a causa della forte componente ansiosa che suscita;
- Ridotta tolleranza all'esercizio fisico;
- Edema perimalleolare: a causa della congestione venosa, presente per l'alterato ritorno venoso al cuore, si verifica fuoriuscita di trasudato dai capillari nelle zone declivi.

*Segni tipici:*

- Aumento della pressione giugulare: le giugulari sono visibili anche quando il paziente ha il tronco inclinato a 45° rispetto al lettino;
- Reflusso epato-giugulare: la compressione in ipocondrio destro provoca un innalzamento > 2 cm del limite superiore visibile delle giugulari;
- Ritmo di galoppo: tono patologico che si riscontra nella fase di rapido riempimento ventricolare, generato dalla ridotta compliance ventricolare.
- Lateralizzazione dell'impulso apicale: segno provocato dall'ipertrofia e dalla dilatazione cardiaca.

## 1.9 Terapia dell'insufficienza cardiaca cronica:

Gli obiettivi del trattamento dello scompenso cardiaco sono la riduzione del tasso di ospedalizzazione e l'incremento della sopravvivenza dei pazienti, oltre al miglioramento della qualità della vita degli stessi <sup>3</sup>.

Oltre ai presidi terapeutici enunciati di seguito, nella gestione del paziente con scompenso cardiaco è fondamentale agire sullo stile di vita, minimizzando il più possibile i fattori di rischio cardiovascolari modificabili. L'ipertensione, il diabete e le dislipidemie devono essere adeguatamente trattati, sia con terapia farmacologica che con l'instaurazione di una dieta bilanciata e un moderato esercizio fisico<sup>37</sup>. In passato si pensava che il "movimento" fosse da sconsigliare ai pazienti con scompenso cardiaco, ma è stato dimostrato da molti studi che una moderata attività fisica è benefica in termini di qualità della vita, tolleranza allo sforzo e incidenza di ospedalizzazioni <sup>38</sup>.

L'esercizio e la dieta sono fondamentali anche per combattere l'obesità, altro importante fattore di rischio. Inoltre, tenendo sotto controllo il peso, vengono ridotti più efficacemente anche gli altri fattori di rischio sopracitati. Una recente review mette in luce proprio la correlazione fra obesità e HF, valutando tutti gli aspetti su cui incide l'eccesso di peso <sup>39</sup>.

Infine, è fondamentale abolire l'abitudine al fumo, deleterio per l'apparato cardiovascolare, soprattutto in pazienti già compromessi.

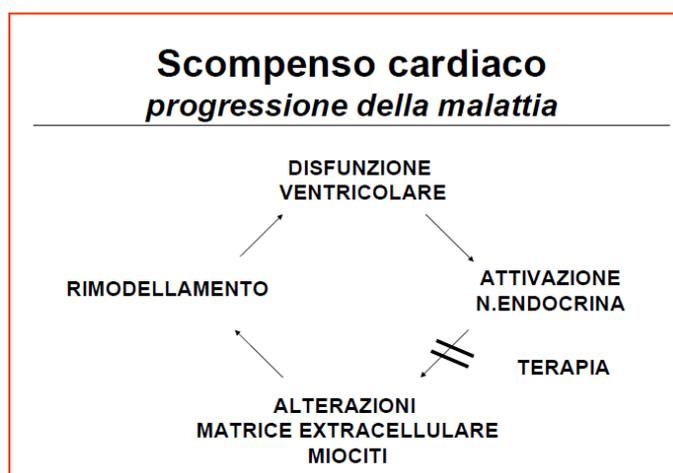


Figura 6 : Intervento della terapia sul circolo vizioso alla base dell'insufficienza cardiaca.

### TERAPIA dell'HF-rEF:

Nell'insufficienza cardiaca con ridotta frazione di eiezione si utilizzano:

- **PRESIDI FARMACOLOGICI:** ACE-inibitori o sartani, beta-bloccanti, antagonisti dei mineralcorticoidi, terapia diuretica (per alleviare la sintomatologia congestizia);
- **DEVICE NON CHIRURGICI:** ICD e CRT.

α. **PRESIDI FARMACOLOGICI:** l'obiettivo del trattamento è contrastare i meccanismi di compenso neuro umorali sopracitati, bloccando il circolo vizioso che creano. Si hanno essenzialmente tre tipi di farmaci, ovvero gli ACE-inibitori o i sartani, i beta-bloccanti e gli inibitori dell'aldosterone. Le indicazioni riguardanti il loro impiego erano già state discusse nel 2005 da McMurray nello studio *"Practical recommendations for the use of ACE inhibitors, beta-blockers, aldosterone antagonists and angiotensin receptor blockers in heart failure: putting guidelines into practice"*<sup>40</sup> e sono state ribadite anche dalle più recenti linee guida ESC<sup>3</sup>.

1. **ACE-inibitori** (o sartani se gli ACE-inibitori non sono tollerati): il fatto che la terapia con ACE-inibitori riduca la mortalità e la morbilità nei pazienti con scompenso cardiaco era già stato sostenuto in una metanalisi del 1995 condotta da Garg e al<sup>41</sup>. Tali tassi sono ridotti anche se la terapia viene intrapresa in pazienti asintomatici ma con funzione ventricolare sinistra compromessa<sup>42</sup>. Sono disponibili in commercio diversi presidi farmacologici, fra cui il captopril, l'enalapril, il lisinopril, il ramipril, e il trandolapril. Per quanto riguarda i sartani, vengono utilizzati il candesartan<sup>43</sup>, il valsartan<sup>44</sup>, il losartan (associato soprattutto con l'idroclotiazide<sup>45</sup>) e altre molecole più recenti, come l'olmesartan. Gli ACE-inibitori antagonizzano l'enzima ACE, proteasi che converte l'angiotensina I in angiotensina II, inibendo il sistema renina-angiotensina-aldosterone. La riduzione dell'aldosterone comporta minor ritenzione idrosalina e dunque una riduzione del precarico; inoltre, l'inibizione della sintesi di angiotensina ha effetto anti-ipertensivo (per la vasodilatazione che diminuisce il post-carico) e anti-rimodellamento cardiaco, indotto tramite i recettori AT1 cardiaci<sup>46</sup>. I sartani agiscono come bloccanti dei recettori dell'angiotensina, perciò intervengono a valle rispetto agli ACE-inibitori;

2. *Beta-bloccanti*: vengono utilizzati soprattutto il bisoprololo<sup>47</sup>, il carvedilolo<sup>48</sup>, il metoprololo succinato<sup>49</sup> e il nebivololo<sup>50</sup>. Le varie molecole presentano diversi gradi di selettività per i recettori beta-1 cardiaci:

- (a) I beta-bloccanti beta-1 selettivi (es bisoprololo): inibiscono l'effetto simpatico sul cuore riducendo frequenza cardiaca, contrattilità, velocità di conduzione AV, eccitabilità miocardica e velocità di rilasciamento; rispettivamente si parla di effetto cronotropo, inotropo, dromotropo, batmotropo e lusitropo negativi.
- (b) I beta-bloccanti non selettivi: agiscono sia sui recettori beta-1 che beta-2, questi ultimi presenti nella muscolatura liscia bronchiale, e per questo non vengono generalmente impiegati se il paziente è affetto da BPCO, in quanto possono aggravare una preesistente bronco-costrizione. La controindicazione non sussiste per i beta-bloccanti selettivi<sup>51</sup>. Alcuni betabloccanti non selettivi, come il carvedilolo bloccano anche i recettori alfa-adrenergici vasali, riducendo il post-carico con effetto anti-ipertensivo;

3. *Anti-aldosteronici (MRA)*: sono rappresentati dallo spironolattone, dal canrenone e dall'eplerenone (diuretici risparmiatori di potassio anti-aldosteronici); antagonizzano l'aldosterone a livello recettoriale, bloccandone anche gli effetti extra-renali, tra cui il rimodellamento e la fibrosi cardiaca. Ciò riduce l'attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone intervenendo a valle rispetto al meccanismo d'azione degli ACE- inibitori e dei sartani<sup>52,53, 54</sup>.

4. *Terapia diuretica*: la terapia diuretica, per quanto non possieda una dimostrata efficacia nel modificare la storia naturale della malattia o la durata della vita, svolge un importante ruolo nell'alleviare la sintomatologia congestizia periferica e polmonare, migliorando sensibilmente la qualità della vita nei pazienti con scompenso cardiaco. Generalmente si utilizza un diuretico dell'ansa (furosemide o acido etacrinico) o, più raramente, un diuretico tiazidico. Può essere usata temporaneamente una combinazione di tiazidici e diuretici nell'ansa nel caso di edemi resistenti.<sup>55, 56</sup>

Secondo le linee guida dell'ESC, la terapia con ACE-inibitori e beta-bloccanti dovrebbe essere iniziata il più precocemente possibile se la EF è minore o uguale al 40%.

Gli antagonisti dei mineralcorticoidi sono farmaci di seconda linea nei pazienti in cui persistono i sintomi (classe NYHA  $\geq$  II) con EF < 35%.<sup>3</sup>

*$\beta$ . DEVICES NON CHIRURGICI<sup>3</sup>:*

1.ICD (defibrillatore cardiaco impiantabile), per ridurre il rischio di morte improvvisa aritmica: può essere impiantato sia in prevenzione primaria che secondaria. Nel primo caso si considera l'intervento quando la EF rimane bassa (< 35%) anche dopo un trattamento ottimale di almeno tre mesi<sup>57</sup>. Sono necessari un'aspettativa di vita superiore a un anno e un buon *performance status* del paziente. L'ICD è controindicato nei pazienti con NYHA IV, refrattari alla terapia e con sintomatologia severa (per la ridotta aspettativa di vita). In prevenzione secondaria è indicato in quei pazienti con aritmie ventricolari che causino instabilità emodinamica, in presenza di un'aspettativa di vita superiore a un anno e di un buon *performance status* del paziente<sup>58</sup>;

2.CRT (terapia di resincronizzazione cardiaca): è indicata per pazienti sintomatici (NYHA II-IV), in ritmo sinusale, in base a delle specifiche caratteristiche:

- a) Se il paziente è in classe NYHA III o IV è indicato quando la EF è <35%, se si ha aspettativa di vita superiore a un anno e buon *performance status*. Inoltre, se il paziente ha blocco di branca sinistra è indicato se il QRS è > 120ms, altrimenti quando è > 150 ms<sup>59</sup>;
- b) Se il paziente è in classe NYHA II valgono le indicazioni precedenti, ma la EF deve essere <30%, e in presenza di blocco di branca sinistra il QRS deve essere superiore a 130 ms<sup>60</sup>;
- c) Se il paziente non è in ritmo sinusale, l'indicazione alla resincronizzazione scende ad un livello di evidenza minore, classe B o C, soprattutto in pazienti con FA permanente o con indicazioni al pacemaker convenzionale.

### *TERAPIA dell'HF-pEF:*

Nessun trattamento fino ad ora ha ridotto significativamente la mortalità e la morbilità in questi pazienti. La terapia diuretica viene utilizzata per alleviare la sintomatologia dispnoica e gli eventuali edemi. Si pone particolare attenzione al controllo della pressione arteriosa, della frequenza cardiaca (possono essere utilizzati i beta-bloccanti nei pazienti con FA) e al trattamento della cardiopatia ischemica. In due piccoli studi sono stati impiegati calcio-antagonisti non diidropiridinici, come il verapamil, che sembrano aumentare la tolleranza allo sforzo ed essere utili per il controllo della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca (per esempio in pazienti con FA per rallentamento della velocità di conduzione a livello del nodo atrio-ventricolare) .<sup>61</sup>

### **1.10 Presentazione clinica dell'insufficienza cardiaca acuta:**<sup>3,4</sup>

Si va a delineare un quadro di insufficienza cardiaca acuta quando si manifestano *de novo*, oppure si aggravano rapidamente, i segni e i sintomi dell'insufficienza cardiaca: la funzione ventricolare è ulteriormente compromessa, con peggioramento della perfusione tissutale e della congestione venosa polmonare e/o sistemica.

I quadri clinici di insufficienza cardiaca acuta sono essenzialmente tre:

**1. EDEMA POLMONARE:** si verifica aumento delle pressioni ventricolari sinistre e, conseguentemente, di quelle dell'atrio sinistro e del circolo venoso polmonare, con successivo edema alveolare per invasione del parenchima polmonare da parte del trasudato. Il paziente sviluppa dispnea rapidamente ingravescente e si instaura insufficienza respiratoria di tipo 1 (ipossiémica). Il paziente è agitato, ortopnoico, con tosse dapprima stizzosa che può poi produrre un espettorato schiumoso, talvolta roseo (trasudato misto ad aria di colorito rossastro per la presenza di globuli rossi passati per diapedesi dai capillari polmonari). Può rappresentare il quadro di esordio di una cardiopatia, oppure essere un episodio di aggravamento di una cardiopatia nota<sup>62</sup>;

**2. SHOCK CARDIOGENO:** insufficiente perfusione degli organi vitali dovuta a un deficit di portata cardiaca, che riconosce cause sia meccaniche che aritmiche, con elevata mortalità per il paziente. Fra le cause meccaniche possiamo citare un IMA che coinvolga più del 40%

della superficie ventricolare, una rottura delle corde tendinee, un'embolia polmonare massiva o un tamponamento cardiaco; fra quelle aritmiche possiamo ricordare una grave bradicardia sinusale, una tachicardia ventricolare o altre aritmie che portano ad instabilità emodinamica. Clinicamente il paziente presenta un obnubilamento del sensorio con sudorazione algida, cianosi e respiro superficiale e frequente. La cute può anche presentarsi marezzata per la vasocostrizione cutanea dovuta al bilanciamento di flusso. Si possono rilevare polso superficiale e accelerato, ipotensione, oliguria e acidosi metabolica.

3.*FLASH PULMUNARY EDEMA*: ha presentazione clinica analoga all'EPA ma, come suggerito dal nome, ha esordio particolarmente rapido.<sup>63</sup>

### **1.11 Terapia dell'insufficienza cardiaca acuta<sup>3</sup>:**

La diagnosi e il trattamento sono quasi simultanei, dato che spesso il paziente si presenta in condizioni critiche: è necessario prima di tutto monitorarne e stabilizzarne i parametri vitali. Ci sono diversi presidi terapeutici a disposizione, ognuno efficace maggiormente su un ristretto gruppo di pazienti con determinate caratteristiche. Le terapie più utilizzate sono:

- *INOTROPI*, ossia sostanze in grado di incrementare la contrattilità del miocardio: in passato sono stati fra i primi farmaci utilizzati proprio perché agiscono alla base del problema, aumentando la forza di contrazione e dunque la gittata cardiaca. Attualmente si utilizzano solo in pazienti con severo deficit contrattile che spesso risultano anche ipotesici, e sono circa il 2-10 %<sup>3</sup>. Gli effetti pro-aritmici e l'aumento del lavoro cardiaco e del consumo di ossigeno sono i limiti principali al loro uso e sono insiti nel meccanismo d'azione stesso di questi farmaci, che comporta maggiori flussi ionici di calcio nella cellula. Esistono diverse classi di farmaci disponibili:
  - a) Glicosidi digitalici;
  - b) Agonisti beta-1 adrenergici;
  - c) Inibitori delle fosfodiesterasi;
  - d) Levosimendan;

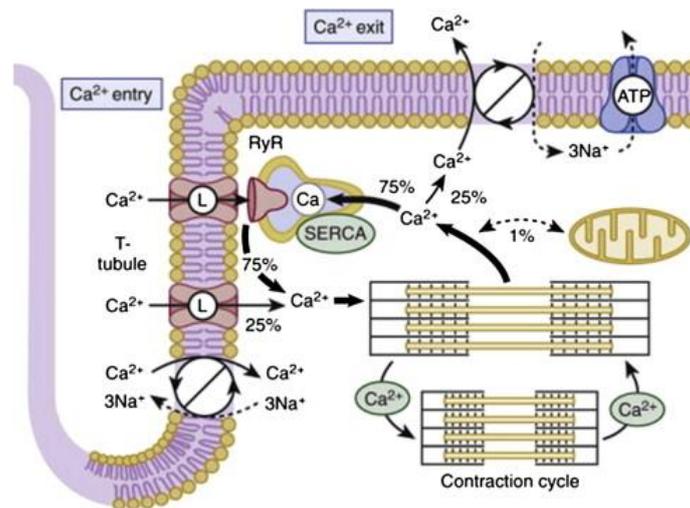
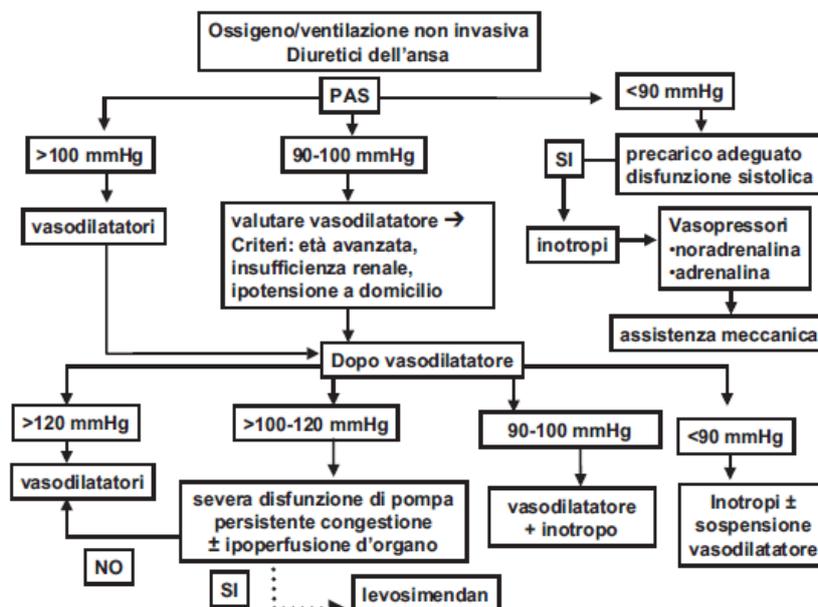


Figura 7: Flussi ionici di calcio all'interno delle cellule miocardiche.

- *OSSIGENO*, se è presente una SpO<sub>2</sub> < 90%. Se non c'è ipossiemia non è consigliato, poiché induce vasocostrizione e riduce la gittata cardiaca;<sup>64</sup>
- *DIURETICI*:<sup>65, 66</sup> per alleviare la dispnea e la congestione del paziente. Vengono utilizzati principalmente diuretici dell'ansa ed eventualmente tiazidici in combinazione;
- *OPPIACEI*: nell'edema polmonare acuto riducono l'ansia e la dispnea, ma anche il precarico per azione veno-dilatante. Tuttavia possono dare nausea e indurre depressione respiratoria (uno dei principali effetti collaterali) che potrebbe peggiorare la ventilazione del paziente;
- *VASODILATATORI*: per ridurre pre- e post-carico e migliorare la dinamica cardiaca (soprattutto in pazienti ipertesi);
- *VASOCOSTRITTORI*: si tratta essenzialmente di noradrenalina e adrenalina, che aumentano le resistenze periferiche andando a redistribuire il flusso agli organi vitali (cuore e cervello) e ad incrementare la pressione arteriosa. Sono indicati principalmente nei pazienti ipotensi, tuttavia l'incremento del post-carico può peggiorare la funzione contrattile;
- *DOPAMINA*, ha effetto dose dipendente (vedi di seguito a proposito degli inotropi).

A)



B)

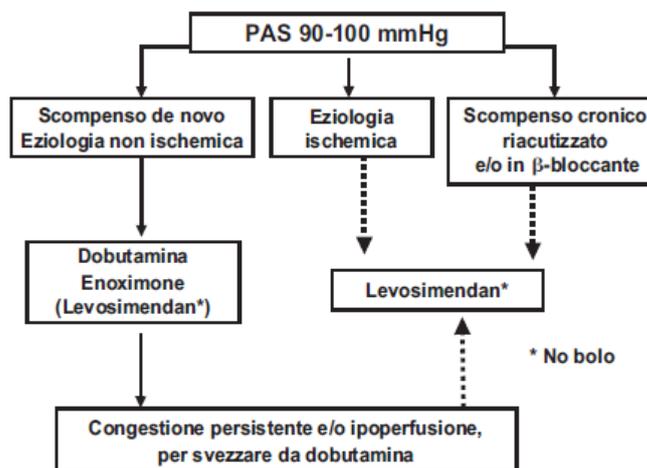


Figura 8: A) Algoritmo trattamento AHF. B) Algoritmo trattamento AHF nel paziente con ipotensione non severa.

Ambrosio et al. "terapia con inotropi nello scompenso cardiaco acuto: rivisitazione critica delle evidenze scientifiche e cliniche per Levosimendan nel contesto del trattamento tradizionale", *Giornale Italiano di Cardiologia*.

## 2) FARMACI INOTROPI CLASSICI E LEVOSIMENDAN:

### 2.1 Glicosidi digitalici:

Sono una classe di farmaci ricavati dalla *Digitalis purpurea* (digossina) e *lanata* (digitossina), due piante presenti in natura. Il loro meccanismo di azione si esplica tramite l'inibizione della pompa sodio-potassio a livello della membrana cellulare dei cardiomiociti: la mancata fuoriuscita di sodio, conseguente al blocco della pompa, causa inversione del trasporto dello scambiatore sodio/calcio sito sulla membrana cellulare, che genera un flusso in uscita di sodio e uno di calcio in entrata. L'aumento di calcio intracellulare (che viene sequestrato all'interno del reticolo sarcoplasmatico e rilasciato all'arrivo del PDA) è responsabile dell'effetto inotropo positivo. La digitale ha anche altri effetti, sia cardiaci che extra-cardiaci:

- Effetto cronotropo negativo: aumenta la durata del potenziale d'azione per la ridotta velocità di efflusso del sodio dalla cellula attraverso la pompa sodio/potassio;
- Effetto dromotropo negativo: riduce la velocità di conduzione a livello del nodo atrioventricolare;
- Effetto batmotropo positivo: aumenta l'eccitabilità del miocardio ventricolare rendendo meno negativo il potenziale di membrana a riposo;
- Incrementa il tono parasimpatico, contribuendo sia all'aumento del periodo refrattario che alla riduzione della frequenza cardiaca;
- Riduce le dimensioni radiologiche del cuore grazie agli effetti sopradetti.

La digitale è stata uno dei primi farmaci inotropi studiati nell'insufficienza cardiaca acuta e i molti studi effettuati (ad es. la review di Smith et al. del 1989<sup>67</sup>) pongono l'accento sia sulla sua efficacia che sul suo ristretto range terapeutico e sui suoi numerosi effetti pro-aritmici: infatti la caratteristica tipica della digitale è quella di causare sia bradi- che tachiaritmie in maniera variabile. Ad oggi, il suo uso è limitato proprio da queste proprietà, soprattutto in pazienti con una funzione renale compromessa.

## **2.2 Inibitori delle fosfodiesterasi (amrinone e milrinone):**

Le fosfodiesterasi sono enzimi che degradano l'AMP ciclico (nel cuore è presente l'isoenzima 3); la loro inibizione comporta un aumento delle concentrazioni intracellulari di cAMP all'interno del citosol, cosicché si ha maggior attivazione della PKA. Ciò comporta:

- 1) Incremento del flusso di calcio tramite i canali L del sarcolemma;
- 2) Inibizione del sequestro di calcio da parte del reticolo endoplasmatico liscio. Tutto ciò causa l'effetto inotropo positivo, ma anche un incremento della frequenza e del consumo di ossigeno miocardico;
- 3) Effetto vasodilatatore diretto, perché a livello vasale l'aumento dell'AMP ciclico ha effetto esattamente opposto a quello cardiaco. È dibattuto infatti se l'efficacia del farmaco sia dovuta l'inotropismo o alla riduzione del pre-carico e del post-carico;
- 4) Effetto cronotropo e dromotropo positivo per aumento del calcio a livello del NSA e del NAV.

Tuttavia tali farmaci non possono essere utilizzati nella terapia cronica, a differenza della digossina, perché viene indotta tachifilassi tramite incremento compensatorio della sintesi di fosfodiesterasi 3, che contrasta l'inibizione enzimatica operata dal farmaco.

## **2.3 Agonisti beta-1 cardiaci:**

Sono essenzialmente la dopamina e la dobutamina ed esercitano un'azione inotropica positiva molto più rapida rispetto alla digitale, oltre ad indurre tutti gli effetti della stimolazione simpatica. Il recettore beta-1 agisce tramite l'adenilatociclastasi, incrementando i livelli di calcio intracellulare ma anche il lavoro cardiaco e il consumo di ossigeno, effetto avverso comune a quasi tutte le classi di inotropi.

- 1) La dopamina contribuisce all'effetto inotropo anche favorendo la liberazione di noradrenalina dalle terminazioni nervose delle fibre afferenti simpatiche e agisce sui recettori dopamingerfici e alfa/beta-adrenergici in maniera dose-dipendente:

- A basse dosi, circa 1,5 microgrammi/kg/min, interagisce con i recettori dopaminergici e causa vasodilatazione renale e splancnica, con aumento del flusso renale e della diuresi e riduzione del sovraccarico di liquidi;
- A dosi > 10 microgrammi/kg/min interagisce con i recettori alfa-adrenergici e causa vasocostrizione periferica;
- A dosi intermedie ha l'effetto beta-1 stimolante.

2) La dobutamina è un farmaco di sintesi, che ha gli stessi effetti della dopamina, ma induce in minor misura tachicardia e aritmie, perché incrementa la frequenza cardiaca senza ridurre significativamente il tempo di diastole e quindi la perfusione coronarica.

#### **2.4 Levosimendan:**

È un farmaco di recente introduzione nella pratica clinica, il cui peculiare meccanismo d'azione si discosta da quello dei farmaci utilizzati nel trattamento dello scompenso cardiaco acuto: infatti, a differenza degli inotropi classici, il Levosimendan non aumenta la concentrazione di calcio intracellulare e dunque non pone il paziente in condizioni di rischio per tachicardia (quindi aumento del consumo di ossigeno) e aritmie.

La sua azione è volta alla sensibilizzazione della troponina C al calcio, come descritto nello studio sui calcio-sensibilizzanti condotto da Haikala et al. nel 2000<sup>68</sup>. Inoltre, il farmaco lega la proteina contrattile soprattutto nel periodo di sistole piuttosto che di diastole: questo aspetto è molto importante, dato che gli altri inotropi interagiscono con la troponina durante tutto il ciclo cardiaco, accorciando il tempo di diastole disponibile per la perfusione coronarica. Questo aspetto fu analizzato da Paraskevaidis et al. in uno studio randomizzato controllato del 2005 nel quale, tramite l'utilizzo della metodica Doppler, si valutò il miglioramento della funzione diastolica del ventricolo sinistro dopo infusione di Levosimendan<sup>16</sup>.

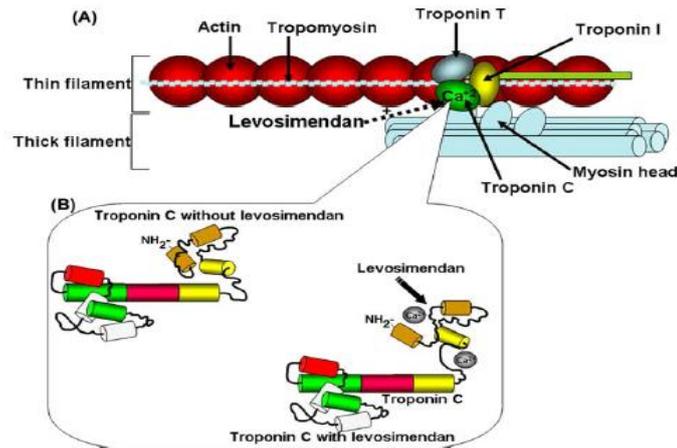


Figura 9: Azione inotropica positiva del Levosimendan . Da Elsevier : “Levosimendan: beyond its simple inotropic effect in heart failure”, 2007.

Anche gli altri effetti del farmaco, legati all'azione sui canali del potassio ATP-dipendenti, contribuiscono al miglioramento della cardiaca:

- 1) *Azione vasodilatatrice*, dovuta all'interazione con i canali del potassio ATP-dipendenti presenti sulle cellule muscolari lisce dei vasi, sul sarcolemma e sui mitocondri dei cardiomiociti. L'apertura di questi canali a livello sarcolemmatico determina iperpolarizzazione di membrana, con conseguente riduzione dell'ingresso di calcio intracellulare; a questa iperpolarizzazione segue l'attivazione dello scambiatore sodio/calcio, che media un flusso in entrata di sodio con efflusso di calcio, creando ulteriore riduzione del calcio intracellulare e vasodilatazione sia a livello venoso che arterioso.<sup>69</sup> Si verifica dunque una riduzione del post-carico, che potrebbe ulteriormente contribuire a migliorare la funzione cardiaca.

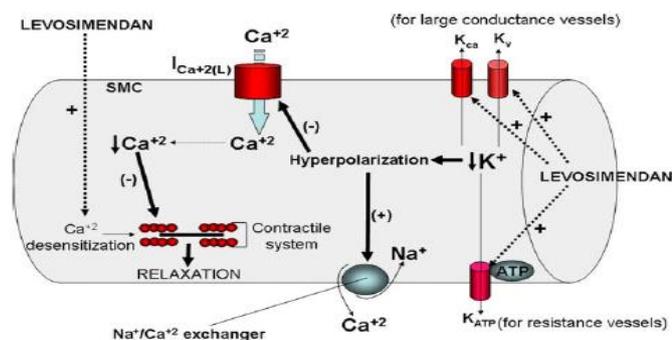


Figura 10: Azione vasodilatatrice del Levosimendan. Da Elsevier : “Levosimendan: beyond its simple inotropic effect in heart failure”, 2007.

## 2) Cardio-protezione: preconditionamento e azione anti-rimodellamento

- Il preconditionamento è definito come una risposta cellulare messa in atto quando la cellula si trova esposta a stimoli subletali, per cui si innescano dei meccanismi protettivi in grado di far fronte a insulti successivi di entità superiore. Si parla di preconditionamento ischemico cardiaco, perché questo fenomeno fu osservato per la prima volta sul cuore dei cani in cui veniva indotta sperimentalmente ischemia coronarica: si notò che il ciclo ischemia-riperfusione proteggeva la cellula, in condizioni di ischemia protratta, a causa dell'attivazione sia di recettori (risposta immediata), che di una risposta genomica (risposta ritardata). Nel preconditionamento si distinguono una fase *early* (legata all'apertura/chiusura di canali e attivazione di recettori) e una fase *late* (legata a nuova espressione genica). L'interazione del Levosimendan con i canali ATP-dipendenti sulla membrana mitocondriale interna dei cardiomiociti provoca maggiore tolleranza cellulare allo stress metabolico, come discusso dai Maytin et al. in uno studio del 2005 <sup>70</sup>. Nella fase *early*, l'adenosina, che si libera quando la cellula va in ischemia, è uno dei principali ligandi dei recettori, i quali attivano la PKC che agisce sul mitocondrio, determinando un modesto effetto disaccoppiante per cui la fosforilazione ossidativa procede con intensità ridotta. Inoltre, si ha il blocco del calcio nel reticolo endoplasmatico liscio (per mantenere stabile la cellula) e la regolazione di fattori intracellulari che modulano l'espressione genica della fase *late*. Durante la fase *late*, invece, vengono sintetizzati geni come l'HIF1-alfa (fattore inducibile dall'ipossia), che serve alla cellula per proteggersi cronicamente dalla carenza di ossigeno facendo sintetizzare altre molecole che apportano maggior contributo di O<sub>2</sub> ai tessuti, quali:
  - a) EPO, ormone anti-ischemico che stimola l'eritropoiesi e all'interno della cellula migliora l'utilizzo di glucosio e lattato;
  - b) EGF;
  - c) VEGF, fattore inducente l'angiogenesi;
  - d) NO, che induce vasodilatazione,

- e) GLUT-1 ed enzimi glicolitici, per aumentare l'ingresso e l'utilizzo di glucosio.

In una review del 2007 condotta da Pollesello et al. viene preso in esame, in base ad evidenze cliniche e precliniche, il ruolo cardio-protettivo del Levosimendan, che si esplica con l'induzione di preconditionamento attraverso l'azione sui canali del potassio ATP-dipendenti situati sulla membrana mitocondriale. Questo meccanismo, secondo la review, può prevenire o limitare l'apoptosi dei miociti durante un episodio di insufficienza cardiaca acuta, fornendo una spiegazione del possibile incremento della sopravvivenza a lungo termine dei pazienti dopo trattamento in acuto.<sup>7</sup>

- Riduzione dei processi di rimodellamento, fenomeno che provoca ipertrofia, apoptosi, necrosi, autofagia e fibrosi miocardiche. Il Levosimendan sembra diminuire tali alterazioni patologiche<sup>72</sup> tramite la riduzione dei livelli di citochine pro-infiammatorie (come IL-6 e TNF-alfa) e la diminuzione dell'interazione Fas/Fas ligando (importante induttore di apoptosi cellulare)<sup>73</sup>.

In conclusione, in virtù dei diversi meccanismi d'azione sopraelencati, il Levosimendan esercita un effetto positivo sulla funzione cardiaca non solo tramite il miglioramento dell'emodinamica, ma anche per l'azione preconditionante e anti-rimodellamento. Si può dunque ipotizzare che la sua azione si mantenga nel medio termine, stabilizzando il paziente.

Il farmaco è attivo anche in co-somministrazione con farmaci che agiscono sul sistema nervoso autonomo, come i beta-bloccanti: è stato infatti dimostrato che la sospensione di questi farmaci durante il trattamento dello scompenso acuto aumenta la mortalità dei pazienti.

La somministrazione di Levosimendan è resa sicura dalla quasi totale assenza di interazioni farmacologiche: questo aspetto è particolarmente significativo in pazienti in poli-farmacoterapia, come quelli affetti da scompenso cardiaco.

Gli effetti collaterali più comuni del Levosimendan sono<sup>74</sup>:

- Ipotesione, l'effetto più frequente riscontrato sia nel SURVIVE<sup>75</sup> che nel REVIVE<sup>76</sup>, due dei maggiori studi clinici sul farmaco;
- Cefalea<sup>74</sup>;
- Fibrillazione atriale<sup>74-76</sup>
- Tachicardia<sup>74,75,76</sup>
- Ipokaliemia<sup>74</sup>

**Tabella 1.** Confronto degli effetti emodinamici dei farmaci inotropi.

	PC	FC	PTDVS	PAP	RVP	PAS	GS
Dobutamina	↑	↑↑	↓	↓	↓		↑
Dopamina	↑	↑?					↑
Milrinone	↑	↑	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓	↑
Enoximone	↑	↑?			↓↓	↓↓	↑
Levosimendan	↑	↑			↓↓	↓↓	↑

FC = frequenza cardiaca; GS = gittata sistolica; PAP = pressione arteriosa polmonare; PAS = pressione arteriosa sistolica; PC = portata cardiaca; PTDVS = pressione telediastolica ventricolare sinistra; RVP = resistenze vascolari periferiche.

**Figura 11 :** Confronto degli effetti emodinamici dei farmaci inotropi.

## 2.5 . Effetti clinici durante e dopo l'infusione di Levosimendan:

Gli effetti clinici del Levosimendan sui parametri di funzione cardiaca e sulla sopravvivenza dei pazienti trattati sono stati presi in considerazione in molteplici studi: tra i più rappresentativi, si citano i trial REVIVE I e II, SURVIVE, RUSSLAN e LIDO, i cui risultati vengono analizzati nella review condotta da Nieminen et al. nel 2013. In tutti gli studi condotti, l'infusione del farmaco è stata mantenuta per 24 ore.

Tramite i meccanismi di azione sopracitati, il Levosimendan interviene sui seguenti aspetti:

- Emodinamica;
- Pressione sanguigna;
- Sintomatologia soggettiva
- Livelli dei peptidi natriuretici cardiaci;
- Funzione renale;
- Mortalità e ospedalizzazioni.

### EFFETTI EMODINAMICI<sup>77</sup>:

Si estrinsecano in maniera dipendente dalla dose del farmaco e sono rappresentati da:

- Aumento della gittata sistolica e della frequenza cardiaca;
- Diminuzione della pressione arteriosa sistemica e polmonare;
- Riduzione della pressione di incuneamento dei capillari polmonari.

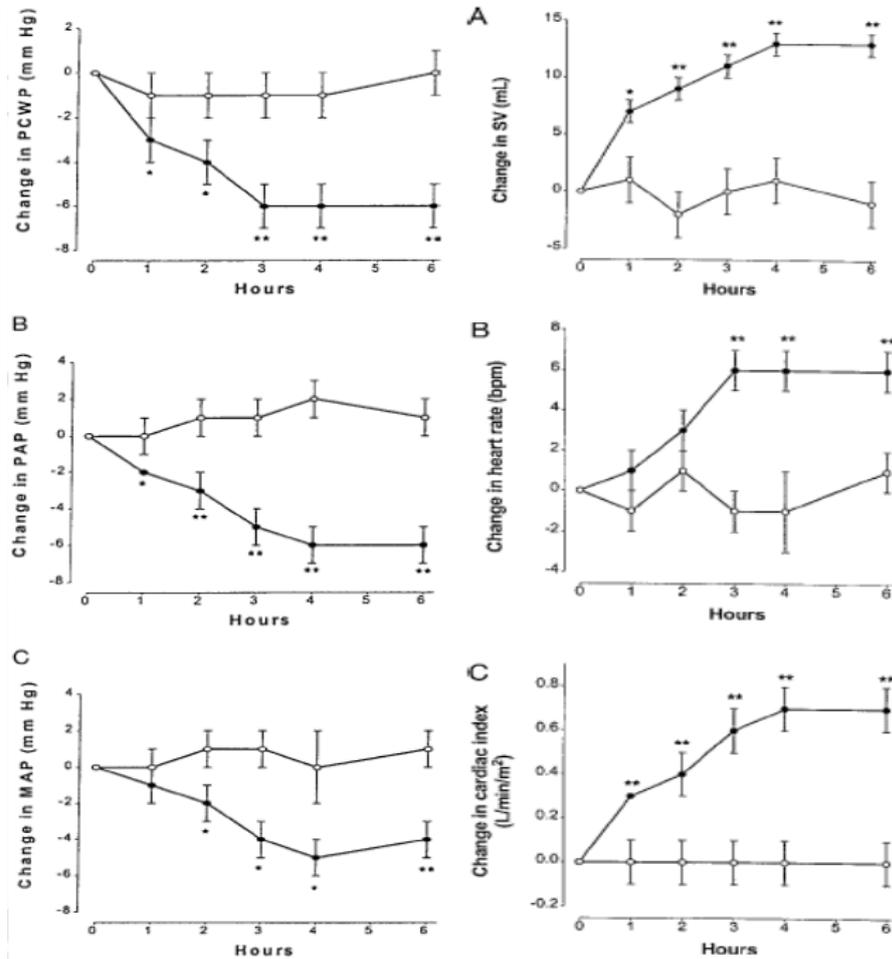


Figura 12: Effetti emodinamici del Levosimendan. ( SV= stroke volume; PCWP = pressione di incuneamento dei capillari polmonari; PAP=pulmonary artery pressure ; MAP= mean arterial pressure)

Secondo lo studio condotto da Lilleberg et al. nel 2007, gli effetti emodinamici si mantengono per circa 7-9 giorni dopo l'infusione, grazie all'azione di un metabolita attivo del farmaco denominato OR-1986.<sup>78</sup>

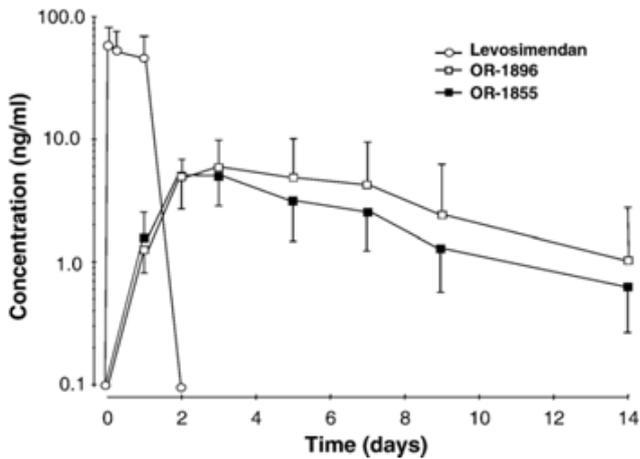


Figura 13: Concentrazioni ematiche del Levosimendan e dei suoi metaboliti dopo l'infusione. <sup>78</sup>

**EFFETTI SULLA PRESSIONE ARTERIOSA:**

Grazie all'azione vasodilatatrice, il Levosimendan riduce la pressione arteriosa; per questo motivo, la somministrazione in pazienti con pressione sistolica < 100 mmHg e diastolica < 60 mmHg necessita di particolare cautela. È infatti stato dimostrato che, in tali pazienti, l'infusione di Levosimendan può aumentare il rischio di mortalità, cosa che non si verifica in caso di valori pressori superiori ai suddetti cut-off. <sup>76, 79</sup>

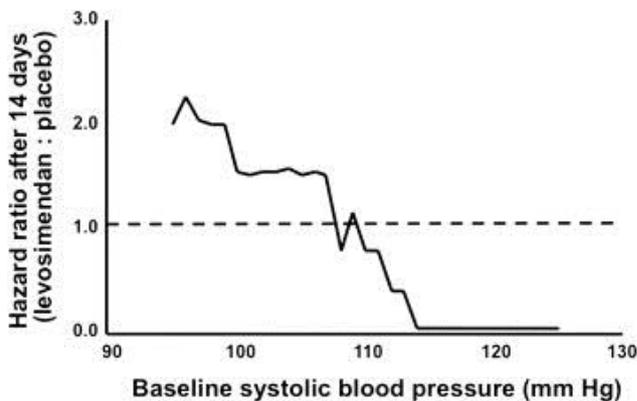
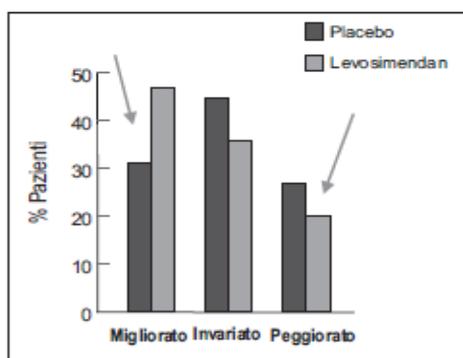


Figura 14: Hazard ratio per tutte le cause di mortalità in base alla pressione arteriosa sistolica( PAs).

**MIGLIORAMENTO DEI SINTOMI:**

Il Levosimendan esercita un effetto importante nella riduzione della dispnea, uno dei sintomi cardine dell'insufficienza cardiaca: secondo lo studio del 2000 condotto da Slawsky<sup>80</sup>, il miglioramento sarebbe evidente già 6 ore dopo l'infusione del farmaco, mentre nello studio LIDO<sup>81</sup> l'effetto sulla sintomatologia sembra iniziare a 24 ore dalla

somministrazione. Nello studio REVIVE <sup>76</sup>, inoltre, si pone l'accento sul mantenimento di questa azione fino a più di 5 giorni dopo l'infusione del farmaco.



### REVIVE I e II

Figura 15: Miglioramento clinico negli studi REVIVE I e II dei pazienti trattati con Levosimendan vs placebo.

#### PEPTIDI NATRIURETICI:

L'infusione in 24 ore di Levosimendan determina una riduzione della congestione del paziente, provocando un significativo decremento dei livelli dei peptidi natriuretici cardiaci (ANP, BNP e NT-pro BNP),<sup>75</sup> rispettivamente stimati fino a 16 e 12 giorni.<sup>82</sup>

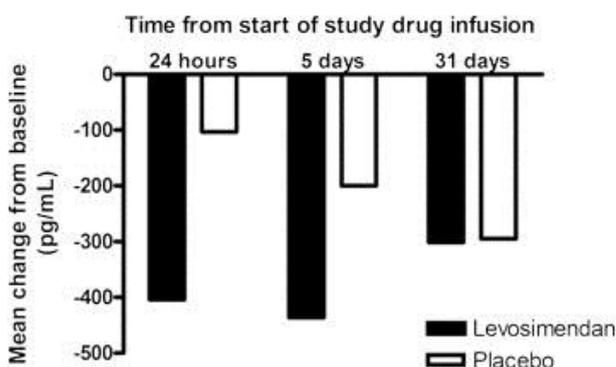


Figura 16 : Riduzione delle concentrazioni del BNP nello studio REVIVE II: Levosimendan vs placebo.

#### FUNZIONE RENALE:

L'infusione del farmaco si è dimostrata in grado di migliorare la funzione renale, incrementando il filtrato glomerulare stimato (eGFR) per più di 14 giorni dopo l'infusione, grazie anche all'effetto vasodilatatore diretto sull'arteriola afferente<sup>83</sup>. Ciò è stato rilevato in alcuni studi, fra cui quello condotto da Hou Z-Q et al. nel 2013<sup>84</sup>. La somministrazione

di Levosimendan è tuttavia controindicata in pazienti affetti da AHF con insufficienza renale severa, per mancanza di studi a riguardo. In base allo studio condotto da Puttonen J et al. nel 2007, sembra sufficiente ridurre la dose del farmaco per agire in sicurezza<sup>85</sup>.

#### MORTALITÀ E OSPEDALIZZAZIONE:

Sia lo studio LIDO<sup>81</sup> che lo studio RUSSLAN<sup>86</sup> hanno evidenziato un vantaggio in termini di sopravvivenza nei pazienti trattati con Levosimendan rispetto a coloro che erano stati sottoposti a terapia con dobutamina o con placebo. A conferma di questi dati, alcune delle statistiche più significative sono fornite dalla metanalisi condotta da Landoni et al. nel 2012, in cui si afferma che il Levosimendan riduce significativamente la mortalità rispetto alla dobutamina e al placebo.<sup>87</sup> Nello studio metanalitico si prende in considerazione anche la durata dell'ospedalizzazione, che risulta di 1,59 giorni più corta nei pazienti trattati con Levosimendan. Alcuni studi hanno analizzato anche il tasso di riospedalizzazione, ma non si sono ancora ottenuti risultati significativi a riguardo.

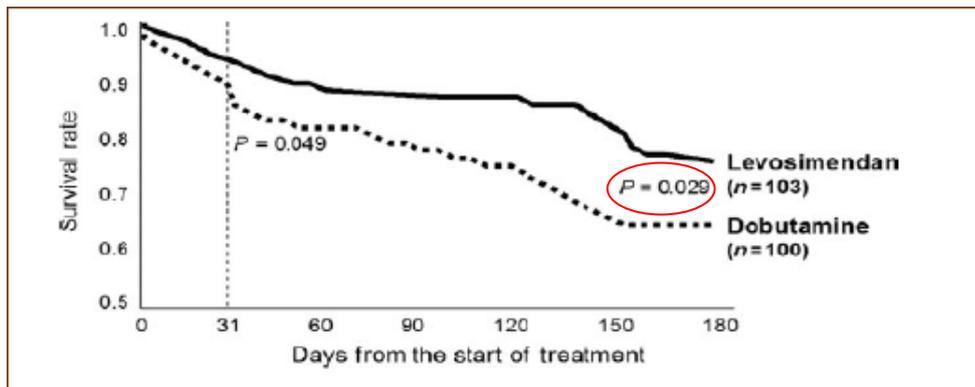


Figura 17: Sopravvivenza dei pazienti nello studio LIDO<sup>81</sup>: Levosimendan vs dobutamina.

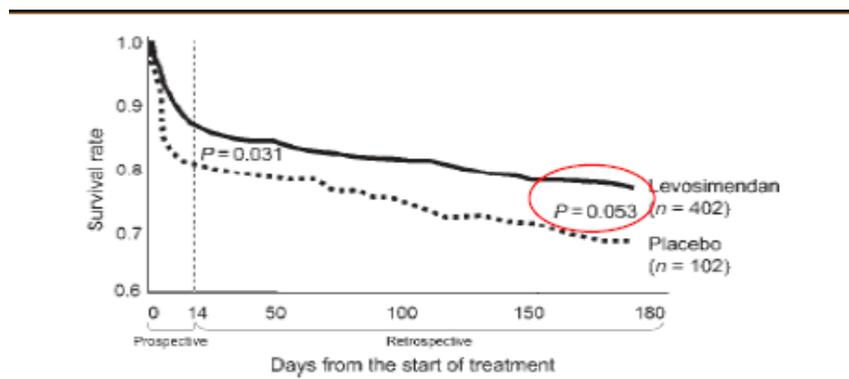


Figura 18: Sopravvivenza dei pazienti nello studio RUSSLAN<sup>86</sup>: Levosimendan vs Placebo.

### **3.SCOPO DELLA TESI:**

In questa tesi sono stati valutati pazienti affetti da riacutizzazione di insufficienza cardiaca e trattati con Levosimendan in infusione per 24 ore.

Lo studio ha posto l'attenzione sul miglioramento clinico ed ecocardiografico della popolazione in esame sia nel breve termine che nel medio termine (tre mesi), osservando i potenziali benefici del farmaco in termini di funzione cardiaca globale, di mortalità, di necessità di riospedalizzazione e di nuova infusione di Levosimendan.

Si è così ipotizzato che l'efficacia della terapia non si manifesti solo nel periodo immediatamente seguente all'infusione, ma che contribuisca alla stabilità emodinamica del paziente anche nei mesi successivi alla riacutizzazione.

#### 4.MATERIALI E METODI:

Nello studio è stata considerata una popolazione di 25 pazienti affetti da riacutizzazione di SCC, ricoverati presso la Sezione Dipartimentale “Scompenso cardiaco e continuità assistenziale” dell’ospedale Cisanello di Pisa e sottoposti a terapia infusionale di Levosimendan per 24 ore. Alcuni dei pazienti presi in esame, data la loro complessa condizione clinica, sono stati ricoverati più volte e hanno necessitato di nuove infusioni del farmaco; tuttavia lo studio tiene conto, per quanto concerne l'effetto a breve termine, solo della prima somministrazione. Pur avendo escluso la valutazione dei pazienti ai ricoveri successivi, sono stati considerati la possibilità di nuovo ricovero a 3 mesi dal primo, e l'eventuale ricorso a ulteriore trattamento con Levosimendan entro 3 mesi.

I dati relativi ad ogni paziente sono stati ricavati dalle cartelle cliniche e dal materiale dell’attività ambulatoriale presente nel database.

##### 4.1 Caratteristiche della popolazione:

La popolazione è costituita da 25 pazienti, prevalentemente di sesso maschile (M =22; F=3), ricoverati per un periodo medio di  $7,5 \pm 3,9$  giorni. L’età media della popolazione è di 69 anni.

##### *EZIOLOGIA DELLO SCOMPENSO:*

La maggior parte dei pazienti (14/25, corrispondente al 56%) riconosce un’eziologia ischemica dello scompenso cardiaco, nei restanti l'insufficienza cardiaca è riconducibile a cardiomiopatia (dilatativa, restrittiva o ipertrofica (10/25) o a cardiopatia ipertensiva (1/25).

<b>EZIOLOGIA dell'insufficienza cardiaca</b>	Numero di pazienti	Percentuale
<b>Ischemica, CAD</b>	14	<b>56%</b>
<b>Cardiomiopatia</b>	10	<b>40%</b>
<b>Ipertensione</b>	1	<b>4%</b>

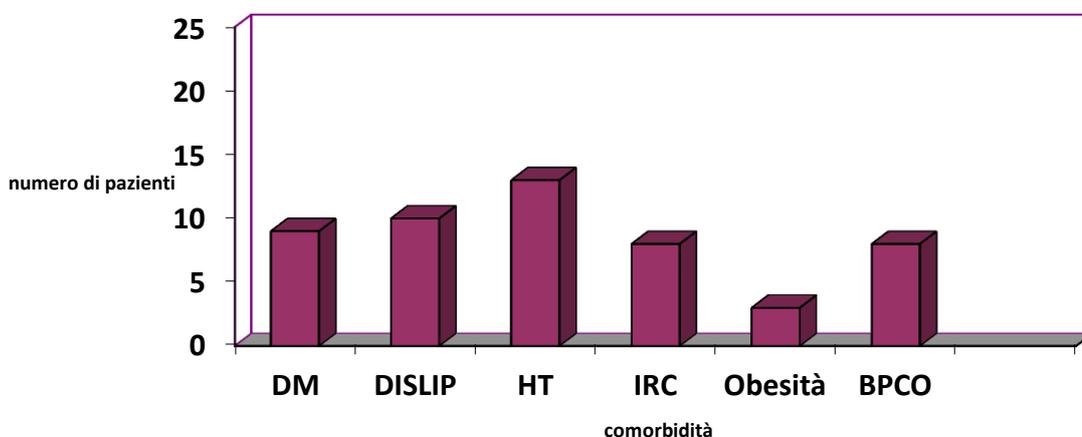
Tabella 2: Eziologia dello scompenso nella popolazione in esame.

#### COMORBIDITA':

Sono state indagate all'anamnesi le diverse patologie associate, per valutare il profilo di rischio globale nei singoli pazienti. Le condizioni morbose riscontrate sono le seguenti:

1. Diabete mellito: 9/25, **36%**
2. Dislipidemia: 10/25, **40%**
3. Ipertensione: 13/25, **52%**
4. Insufficienza renale cronica (IRC): 8/25, **32%**
5. Obesità: 3/25, **12%**
6. Broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO): 8/25, **32%**

**Grafico 1. Distribuzione delle comorbidity nella popolazione in esame**



#### 4.2 Valutazione clinico – strumentale dei pazienti:

##### FUNZIONALITA' CARDIACA PRE-RICOVERO:

I pazienti in esame hanno tutti una storia di scompenso di lunga durata, quindi sono stati seguiti nel tempo con periodiche visite ambulatoriali con controllo ecocardiografico. In questo studio, per valutare la condizione cardiaca di base della popolazione, sono stati considerati gli ultimi esami ecocardiografici prima del ricovero, comprendendo i seguenti parametri: LVIDd, EDV, EF (%), LAD, jet da rigurgito della tricuspide, PAPS e TAPSE.

Parametri ecocardiografici	Pre-ricovero
LVIDd	72±8
EDV	222±74
EF	28±5
Jet tricuspide	2 (1;2,75), ovvero moderato (lieve; moderato grave)
LAD	48±12
PAPS	45±10
TAPSE	16±5

Tabella 3: Valutazione ecocardiografia della funzione cardiaca della popolazione prima della riacutizzazione.

La popolazione presenta in media diametri e volumi ventricolari significativamente superiori rispetto al range di normalità, come ci si aspetterebbe in una situazione di SCC. La frazione di eiezione risulta mediamente sotto il 30%, per cui anche la funzionalità contrattile è molto alterata. In conseguenza della disfunzione del ventricolo sinistro, si rilevano anche aumento delle dimensioni dell'atrio sinistro e incremento della pressione sistolica in arteria polmonare. Come misurazioni riguardanti il ventricolo destro sono state quantificate la TAPSE e il Jet da rigurgito tricuspide: il primo parametro risulta mediamente molto vicino ai limiti patologici (<15) ed il secondo rivela un jet di entità moderata.

#### VALUTAZIONE DURANTE LA DEGENZA:

##### *Parametri clinico-laboratoristici:*

All'ingresso i pazienti sono stati sottoposti a valutazione clinica, esami di laboratorio ed esami strumentali (ECG ed ecocardiografia). E' inoltre stata considerata la terapia domiciliare del paziente.

Clinicamente sono stati presi in esame la classe NYHA, il peso e la pressione arteriosa, mentre i dati di laboratorio comprendono i seguenti parametri:

- BNP
- Ematocrito ed emoglobina
- Elettroliti

- Urea e creatininemia
- Clearance della creatinina secondo Cockcroft –Gault e secondo MDRD
- Indici di funzionalità epatica (AST, ALT e gamma GT) e bilirubina totale;

*ECG:*

A livello elettrocardiografico è stata considerata la presenza di fibrillazione atriale e/o di pace maker biventricolare: 9/25 (36%) pazienti erano in FA al momento del ricovero e 11/25 (44%) erano portatori di pacemaker bi ventricolare con ritmo indotto atrio-guidato.

All'Ecocardiografia sono stati valutati gli stessi parametri del pre-ricovero.

*Terapia domiciliare:*

Al momento della dimissione si è provveduto all'ottimizzazione della terapia domiciliare, che è stata confrontata con quella precedente durante l'analisi statistica. Nel caso del diuretico dell'ansa è stato considerato il dosaggio settimanale, mentre per gli altri farmaci, indicati dalle linee guida nel trattamento dello scompenso cardiaco, è stata considerata solo la presenza o meno nella terapia domiciliare consigliata. La terapia comprende l'uso dei seguenti farmaci:

1. Diuretici dell'ansa: dose all'ingresso e alla dimissione in mg/sett;
2. Diuretici risparmiatori di potassio;
3. ACE-inibitori;
4. Beta-bloccanti;

<b>TERAPIA DOMICILIARE</b>	<b>AMMISSIONE N. Pazienti e/o dose media</b>	<b>DIMISSIONE N. Pazienti e/o dose media</b>	<b>% All'ammissione</b>	<b>%Alla dimissione</b>
<b>Diuretico dell'ansa</b>	21/25; 1168, 5±778 mg/sett	25/25; 1250 (712,5;2147,5) mg/sett	<b>84%</b>	<b>100%</b>
<b>Ace –inibitore</b>	11/25	16/25	<b>44%</b>	<b>64%</b>
<b>Beta bloccante</b>	23/25	24/25	<b>92%</b>	<b>96%</b>
<b>Antialdosteronico risparmiatore di K<sup>+</sup></b>	4/25	6/25	<b>16%</b>	<b>24%</b>

Tabella 4: Terapia farmacologica all'ammissione e alla dimissione.

La valutazione clinica, di laboratorio ed ecocardiografica è stata ripetuta dopo le 24 ore di infusione del farmaco.

#### **4.3 Analisi statistica:**

Per l'elaborazione dei dati statistici è stato utilizzato il software NCSS 2007. Sono state analizzate variabili continue e discrete ed è stato fatto un confronto dei dati (discreti e continui) nel tempo e fra gruppi di pazienti. Si è considerata la significatività statistica per valori di  $P < 0,05$ .

##### *VARIABILI CONTINUE:*

- Per la descrizione variabili continue con distribuzione normale sono state utilizzate media e deviazione standard, mentre per quelle a distribuzione non normale la mediana e il range interquartile;
- Il confronto nel tempo o fra gruppi ha analizzato i pazienti mediante i test di normalità di Skewness, Kurtosis e Omnibus: se i dati avevano una distribuzione normale è stato utilizzato il test T- di Student per dati indipendenti, mentre in caso contrario è stato impiegato il test U di Mann-Whitney.
- Per il confronto della variazione nel tempo di parametri continui fra gruppi di pazienti è stata invece applicata l'analisi di varianza (ANOVA).

##### *VARIABILI DISCRETE:*

- Per la descrizione delle variabili discrete è stata utilizzata la frequenza assoluta e la percentuale;
- Il confronto nel tempo o fra gruppi è stato usato il test del  $X^2$  e il test esatto di Fisher, rispettivamente per distribuzioni normali e non.

## 5. RISULTATI:

### 5.1 valutazione dei pazienti durante il ricovero:

#### PARAMETRI CLINICO- ANAMNESTICI:

Prima e dopo l'infusione del farmaco sono state valutate la classe NYHA, il peso e la pressione arteriosa, che hanno avuto il seguente andamento:

Parametri clinico-anamnestici	Ammissione	Dimissione	Variazione significativa
NYHA	3,5 ( 3 ;4)	2 ( 2 ; 2,5)	Si
Peso (kg)	79,5 ( 73,6 ; 87 )	77,5 ( 67,7; 83,2)	No
Pressione sistolica (mmHg)	112 ±12	105± 15	<b>P=0,07</b>
Pressione diastolica (mmHg)	71± 9	68± 9	No

Tabella 5: Variazione dei parametri clinici durante la degenza.

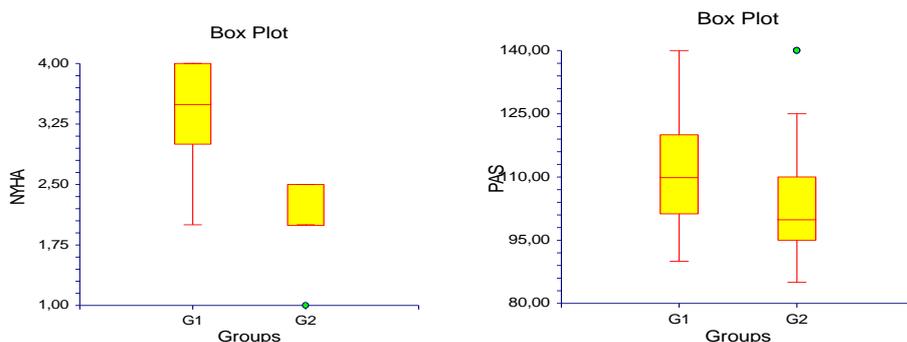


Grafico 2: Variazioni significative G1(al T2) e G2(al T3).

Nei pazienti si è vista una riduzione statisticamente significativa della NYHA e un decremento della pressione sistolica vicino alla significatività. La somministrazione di Levosimendan ha dunque migliorato la sintomatologia dei pazienti portandoli da una classe NYHA media > III ad una classe NYHA II, che limita solo moderatamente le azioni delle attività quotidiane. I risultati ottenuti sono in accordo con la letteratura citata precedentemente, confermando gli effetti positivi dell'infusione sul miglioramento della sintomatologia della popolazione. Anche il dato, pur non significativo, della riduzione della

pressione arteriosa sistolica, è conforme ai risultati di precedenti studi sugli effetti del Levosimendan. Questa si mantiene >100 mmHg, soglia al di sotto della quale la letteratura ha riscontrato un aumento del rischio di mortalità dei pazienti.

**PARAMETRI DI LABORATORIO:**

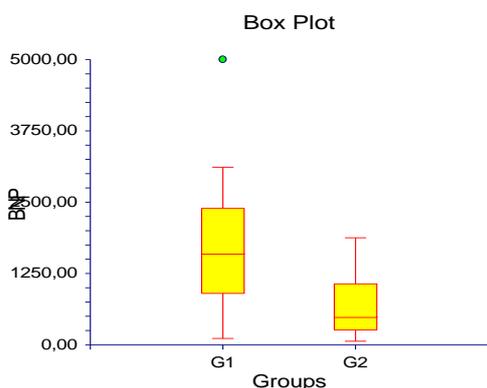
Prima e dopo l'infusione sono stati valutati i dati laboratoristici sopra citati che hanno mostrato i seguenti valori e variazioni:

<b>Parametri di laboratorio</b>	<b>Ammissione</b>	<b>Dimissione</b>	<b>Significatività</b>
<b>BNP (pg/ml)</b>	1779 ( 901; 2390)	492 (261;1068)	<b>Si</b>
<b>Ematocrito</b>	38,2±5,7	37,9±5,8	No
<b>Hb (mg/dl)</b>	12,5±2	12,3±2,1	No
<b>Sodio (mEq/l)</b>	137,9±2,9	137,3±2,5	No
<b>Potassio (mEq/l)</b>	3,9±0,4	4,1±0,6	No
<b>Creatinina (mg/dl)</b>	1,5 (1,2 ;1,8)	1,4 (1,1; 1,8)	No
<b>Clearance creatinina, Cockcroft-Gault (ml/min)</b>	43,5 ±10	42,3±11	No
<b>Clearance creatinine, MDRD (ml/min)</b>	52±18	53±20	No
<b>Urea (mg/dl)</b>	68 ( 52;121)	68 (60 ;97)	No
<b>AST(mg/dl)</b>	20 ( 17;32)	22 (13;39)	No
<b>ALT(mg/dl)</b>	20 (15;34)	19 (14 ; 93)	No
<b>GGT(mg/dl)</b>	62 (45;133)	33 (24;185)	No
<b>Bilirubina totale (mg/dl)</b>	1,1±0,5	1,1±0,9	No

**Tabella 6: Variazione dei parametri di laboratorio durante la degenza.**

Dall'analisi statistica è risultata una riduzione significativa del BNP, la cui concentrazione è in funzione della distensione della camera ventricolare. La variazione è stata di 1078±897 pg/ml, e concorda con il miglioramento della sintomatologia e della congestione dei

pazienti. L'ematokrito, pur non variando significativamente, si mantiene ai limiti bassi della norma: è costantemente < 40%, limite inferiore di normalità se si considera che i pazienti sono quasi tutti di sesso maschile (22/25).



**Grafico 3: Variazioni significative dei parametri di laboratorio durante la degenza.**

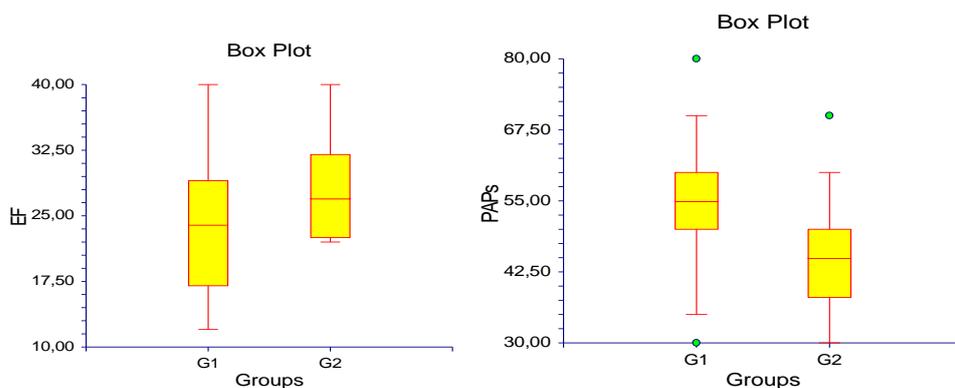
*PARAMETRI ECOCARDIOGRAFICI:*

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a ecocardiografia all'ammissione e alla dimissione considerando, per questa tesi, i seguenti parametri: LVIDd, EDV, EF (%), LAD, jet da rigurgito tricuspide, PAPS, TAPSE. I risultati sono stati riportati nella tabella sottostante:

Parametri ecocardiografici	Ammissione	Dimissione	Variazione significativa
LVIDd	72±10	72±2	No
EDV	231±73	222±74	No
EF	24±7	28±5	SI
Jet tricuspide	1(1 ; 2,5)	2 (1;2,75)	No
LAD	50±11	48±12	No
PAPS	54±11	45±10	SI
TAPSE	15±4	16±5	No

**Tabella 7: Variazione dei parametri ecocardiografici durante la degenza.**

Comparando i dati dell'ammissione e della dimissione con il test T di Student, sono state osservate variazioni significative della frazione di eiezione e della PAPS: la prima è significativamente aumentata e la seconda ridotta.



**Grafico 4: Variazione parametri ecocardiografici durante la degenza.**

**FOLLOW-UP:**

Dopo 3 mesi i pazienti sono stati sottoposti a controllo ecocardiografico. I parametri considerati sono gli stessi delle valutazioni precedenti.

Parametri ecocardiografici	Dimissione	Follow-up (3 o + mesi)	Variazione significativa
LVIDd	72±2	70±10	No
EDV	222±74	230±75	No
EF	28±5	28±7	No
Jet tricuspide	2 (1;2,75)	1(1;2,75)	No
LAD	48±12	50(47;56)	No
PAPS	45±10	44±10	No
TAPSE	16±5	16±5	No

**Tabella 8: Confronto dei parametri ecocardiografici alla dimissione e al follow-up.**

Non c'è stata variazione significativa dei parametri, quindi la popolazione ha mantenuto una funzionalità cardiaca costante nel tempo.

E' stata presa in esame anche la possibilità di riospedalizzazione a 3 e 6 mesi, la necessità di una nuova infusione di Levosimendan a 3 mesi e il decesso a 3 mesi dal primo ricovero. I risultati sono rappresentati nella seguente tabella:

Follow-up	N. pazienti	%
Ricovero a 3 mesi	5/25	<b>20%</b>
Nuova infusione di Levosimendan a 3 mesi	4/25	<b>16%</b>
Decesso a 3 mesi dal primo ricovero	1/25	<b>4%</b>

**Tabella 9: Follow-up della popolazione a 3 mesi.**

## 5.2 Confronto fra gruppi:

### CONFRONTO ALL'AMMISSIONE IN BASE ALL'EZIOLOGIA ISCHEMICA:

*Valutazione clinica:* per quanto riguarda la valutazione clinica i pazienti ischemici presentano una classe NYHA media significativamente peggiore dei non ischemici.

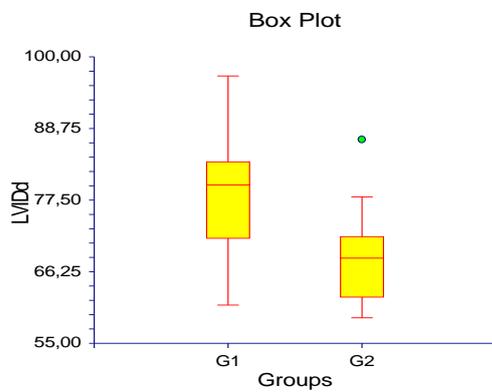
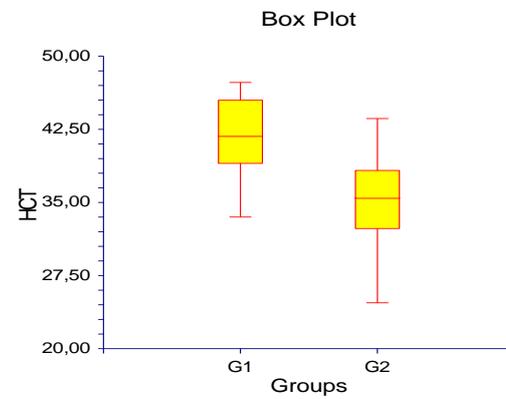
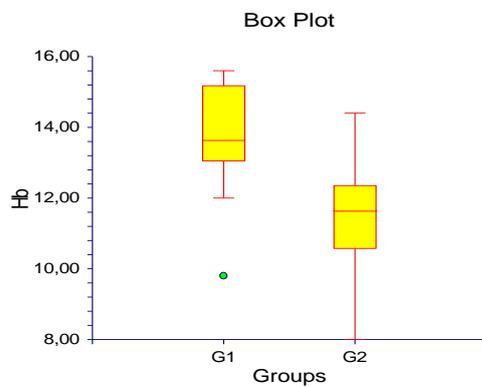
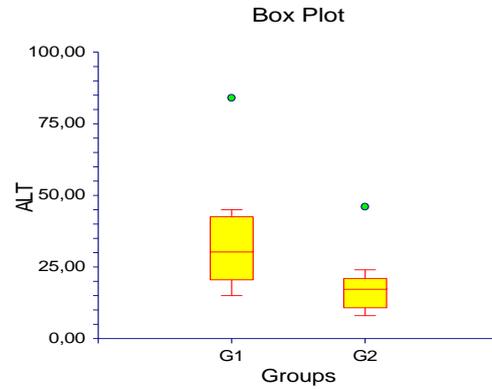
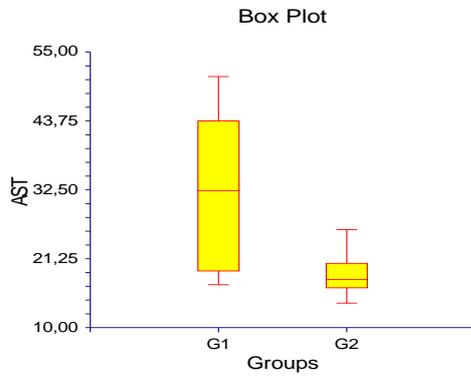
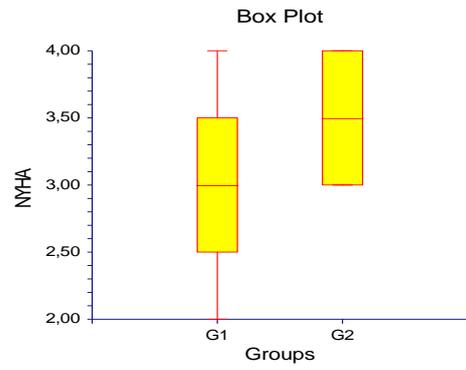
*Dati di laboratorio:* agli esami ematochimici sono state riscontrate fra i due gruppi diverse differenze significative:

- L'emoglobina e l'ematocrito risultano significativamente ridotti nei pazienti ischemici;
- Le AST e le ALT risultano significativamente maggiori nei pazienti non ischemici, a segno di un'alterazione della funzionalità epatica in questo gruppo. Infatti mentre negli ischemici i valori medi di tali enzimi rientrano completamente nei *range* di normalità (AST =  $18 \pm 0,3$ ; ALT =  $19 \pm 11$ ), nei pazienti non ischemici hanno valori al di sopra dei cut off di normalità, seppur di poco (AST =  $32 \pm 12$ ; ALT =  $35 \pm 22$ ).

*Parametri ecocardiografici:* dato che le eziologie non ischemiche sono soprattutto dovute a CMD, non sorprende il fatto che LVIDd risulti significativamente più alto nei pazienti di questo gruppo.

AMMISSIONE	Pazienti ischemici	Pazienti NON ischemici
NYHA	3,5	3
Emoglobina (mg/dl)	11,5	13,6
Ematocrito (%)	35	42
AST (mg/dl)	19	32
ALT (mg/dl)	19	35
LVIDd (mm)	69	78

Tabella 10: Confronto all'ammissione in base all'eziologia ischemica.



**Gráfico 5: Differenze significative fra pazienti non ischemici (G1) e ischemici(G2) al momento del ricovero.**

## CONFRONTO ALLA DIMISSIONE IN BASE ALL'EZIOLOGIA ISCHEMICA:

*Valutazione clinica:* non vi sono differenze statisticamente significative fra i due gruppi che al momento della dimissione si presentano omogenei dal punto di vista clinico.

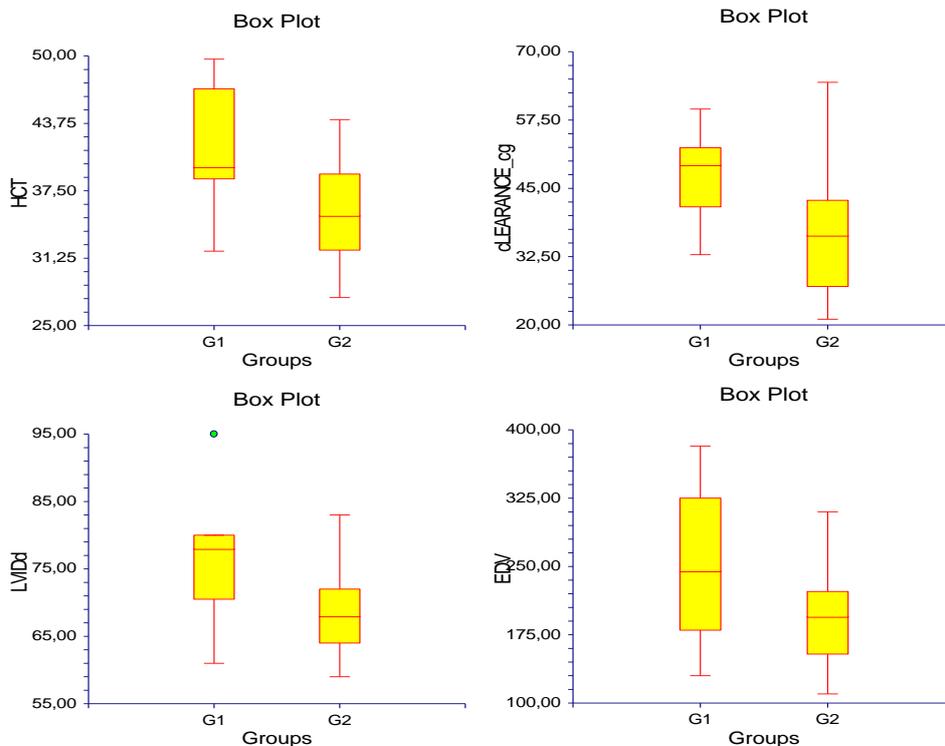
### *Dati di laboratorio:*

- L'ematocrito si mantiene significativamente più basso negli ischemici, mentre l'emoglobina risulta minore in questo gruppo con valori vicini alla significatività. Si suppone che i pazienti ischemici restino comunque più sovraccarichi di volume, a fronte però di un miglioramento più spiccato della sintomatologia.
- La clearance della creatinina misurata con la formula di Cockcroft-Gault è significativamente minore nei pazienti ischemici.

*Parametri ecocardiografici:* i valori LVIDd ed EDV risultano sempre significativamente maggiori nei non ischemici, che hanno quasi tutti uno scompenso dovuto a cardiomiopatia dilatativa.

<b>Variazioni significative alla dimissione</b>	<b>Pazienti ischemici</b>	<b>Pazienti NON ischemici</b>
Ematocrito (%)	<b>35</b>	<b>41</b>
Clearance Cockcroft-Gault (ml/min)	<b>37</b>	<b>47</b>
LVIDd (mm)	<b>69</b>	<b>76</b>
EDV(ml)	<b>193</b>	<b>258</b>

**Tabella 11: Confronto alla dimissione fra pazienti ischemici e non ischemici**



**Grafico 6: Differenze significative alla dimissione fra pazienti non ischemici (G1) e ischemici (G2).**

**DIFFERENZA DI ANDAMENTO DEI PAZIENTI DURANTE LA DEGENZA IN BASE ALL'EZIOLOGIA ISCHEMICA:**

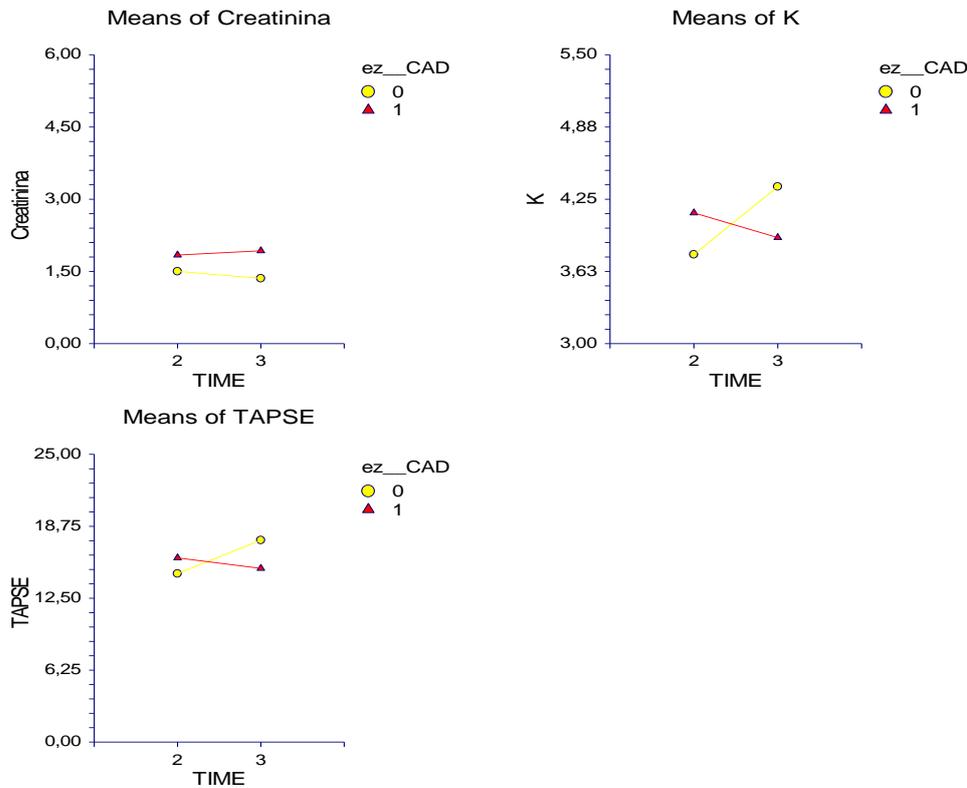
*Parametri clinici:* fra l'ammissione e la dimissione non ci sono differenze significative nell'evoluzione clinica fra i pazienti con eziologia ischemica e non.

*Parametri di laboratorio:* si è avuta fra i due gruppi una differenza significativa per il potassio e vicina alla significatività per valori della creatinina.

Il potassio nei pazienti non ischemici è aumentato durante la degenza: infatti da un valore medio di  $3,7 \pm 0,1$  mEq/l si passa alla dimissione a  $4,3 \pm 0,1$  mEq/l, mentre nei pazienti ischemici c'è stata una riduzione dello ione da  $4,1 \pm 0,1$  a  $3,9 \pm 0,1$  meq/l.

La creatinina è diminuita nei pazienti non ischemici da  $1,5 \pm 6,2$  a  $1,35 \pm 6,2$  mg/dl, mentre negli ischemici è aumentata da  $1,84 \pm 5,7$  a  $1,95 \pm 5,9$  mg/dl.

*Parametri ecocardiografici:* è risultata una differenza significativa della variazione della TAPSE fra i due gruppi: Nei non ischemici si è verificato un aumento del valore da  $14 \pm 0,5$  a  $17 \pm 0,5$ , mentre negli ischemici tale valore si è ridotto da  $16 \pm 0,5$  a  $14 \pm 0,5$ .



**Grafico 7: Differenze nell'andamento, durante la degenza, del potassio e della creatinina fra pazienti con eziologia ischemica e non ischemica.**

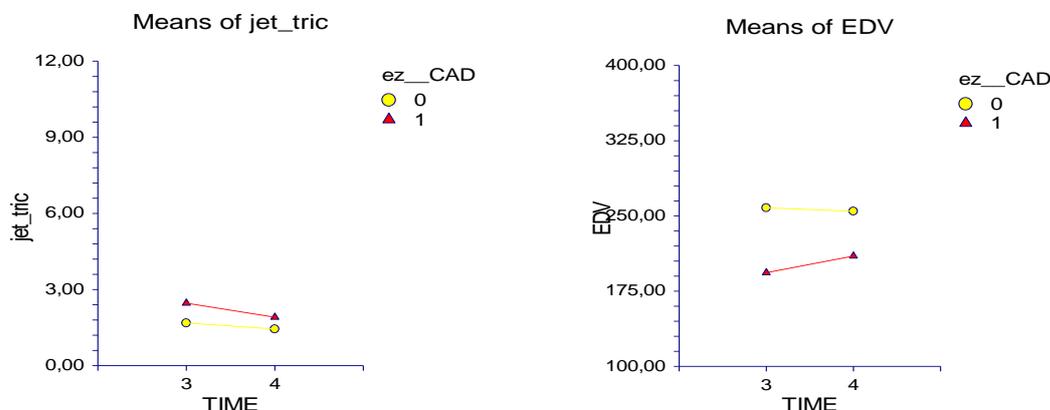
Variazioni pre- e post-infusione di Levosimendan	Pazienti ischemici	Pazienti NON ischemici	Significatività
Potassio(meq/l)	Diminuito	Aumentato	<b>Si</b>
Creatinina (mg/dl)	Aumentata	Diminuita	P=0,06
TAPSE	Diminuita	Aumentata	<b>Si</b>

**Tabella 12: Differenze significative dell'andamento, pre e post infusione di Levosimendan, fra pazienti ischemici e non ischemici.**

**ANDAMENTO DELLA POPOLAZIONE FRA DIMISSIONE E FOLLOW UP: DIFFERENZE FRA PAZIENTI AD EZIOLOGIA ISCHEMICA E NON:**

All'ecocardiografia effettuata nel follow-up è stata evidenziata una riduzione significativa della gravità del Jet da rigurgito della tricuspide in entrambi i gruppi, tuttavia il calo maggiore si è avuto negli ischemici: negli ischemici si è passati da un valore medio  $2,46 \pm 1,7$  a  $1,9 \pm 2$ , mentre nei non ischemici da  $1,7 \pm 2$  a  $1,46 \pm 2$ .

Inoltre per il volume telediastolico ventricolare si è registrata una variazione vicina alla significatività: contrariamente a quanto ci si potrebbe aspettare si è ridotto mediamente nei non ischemici (soprattutto affetti da CMD) da  $258 \pm 5$  a  $254 \pm 6$  ml, mentre negli ischemici è lievemente aumentato da  $193 \pm 5$  a  $210 \pm 5$  ml.



**Grafico 8: Confronto fra pazienti ischemici e non ischemici fra la dimissione e il follow-up.**

Variazioni al follow-up	Pazienti ischemici	Pazienti non ischemici	Significatività
Jet da rigurgito tricuspidale	Diminuito maggiormente	Diminuito	Si
EDV(ml)	Aumentato	Diminuito	P=0,07

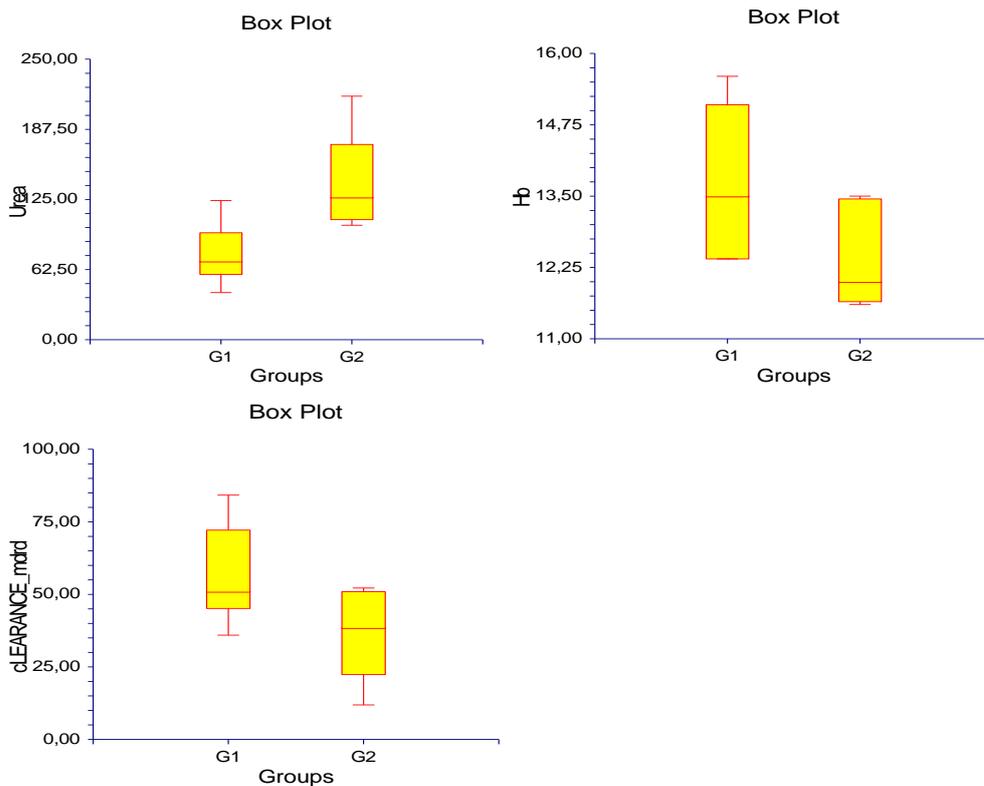
**Tabella 13: Confronto fra pazienti ischemici e non ischemici al follow-up.**

*CONFRONTO ALL'AMMISSIONE IN BASE ALLA PRESENZA DI INSUFFICIENZA RENALE CRONICA:*

I pazienti con insufficienza renale cronica all'ammissione presentano, rispetto all'altro gruppo, una concentrazione di urea significativamente maggiore. Inoltre risulta una riduzione vicina alla significatività dei valori di emoglobina e clearance della creatinina (formula MDRD). Tali variazioni non sorprendono data la presenza di IRC, la quale oltre a far ridurre il filtrato glomerulare e far incrementare le concentrazioni di urea, induce anche minor sintesi di eritropoietina che causa il calo dell'emoglobina, con possibilità di anemia.

Parametri	Pazienti con IRC	Pazienti senza IRC	Significatività
Urea (mg/dl)	138± 20	76±9	SI
Clearance creatinina secondo la formula MDRD (ml/min)	37±16	56±16	Vicina alla significatività: P= 0,059
Emoglobina (mg/dl)	12,4±0,9	13,7±1,3	Vicina alla significatività: P=0,06

**Tabella 14: Differenze significative fra pazienti con insufficienza renale cronica e non al momento del ricovero.**



**Grafico 9: Differenze all'ammissione in base alla presenza di insufficienza renale cronica (G2) o meno(G1).**

**CONFRONTO ALLA DIMISSIONE IN BASE ALLA PRESENZA DI INSUFFICIENZA RENALE CRONICA:**

Alla dimissione la TAPSE fra i due gruppi presenta una variazione significativa: nei pazienti con IRC resta minore rispetto all'altro gruppo. Inoltre la sodiemia si presenta maggiore nei pazienti con insufficienza renale con valori vicini alla significatività.

Parametri dimissione	alla	Pazienti con IRC	Pazienti senza IRC	Significatività
TAPSE		15±4	19±3	Si
Sodiemia (mEq/l)		139±2,8	136±1,1	P=0,069

Tabella 15: Confronto alla dimissione fra pazienti con e senza IRC.

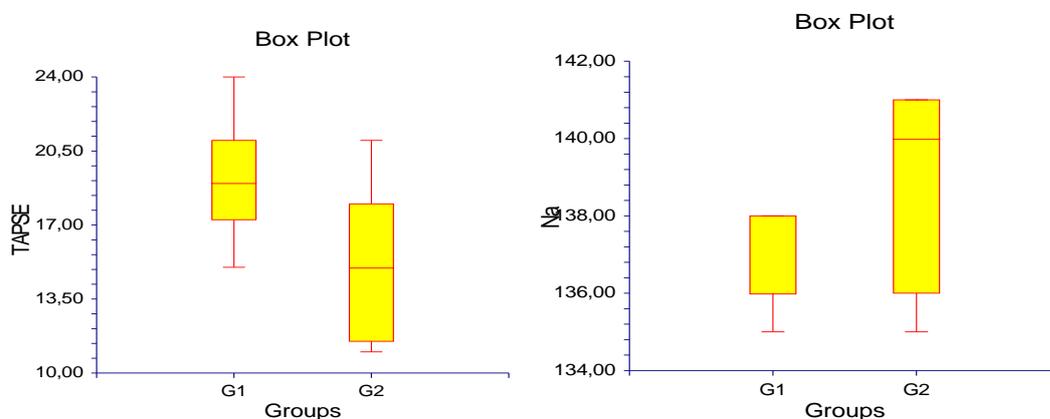


Grafico 10: Confronto alla dimissione fra pazienti con (G2) e senza IRC (G1).

*ANDAMENTO DEI PAZIENTI FRA LA DIMISSIONE E IL FOLLOW-UP IN BASE ALLA PRESENZA DI INSUFFICIENZA RENALE CRONICA:*

Fra i due gruppi non sono presenti differenze significative, sia dal punto di vista clinico e laboratoristico che ecocardiografico.

## 6.DISCUSSIONE:

### 6.1 Discussione dell'andamento della popolazione durante la degenza:

Durante il ricovero, l'infusione di Levosimendan ha provocato la variazione significativa di alcuni dei parametri clinici, laboratoristici ed ecocardiografici presi in considerazione, in particolare si sono avuti:

- Riduzione della classe funzionale NYHA (da 3,5 (3 ;4) a 2 (2;2,5))
- Decremento della pressione arteriosa sistolica (da  $122 \pm 12$  mmHg a  $105 \pm 15$  mmHg)
- Abbassamento dei livelli di BNP (da 1779 (901; 2390) a 492 (261;1068) pg/ml)
- Incremento della frazione di eiezione (da  $24\% \pm 7$  a  $28\% \pm 5$ )
- Diminuzione della pressione arteriosa sistolica dell'arteria polmonare (da  $54 \pm 11$  a  $45 \pm 10$ )

Questi risultati sono in accordo con la letteratura citata, poiché la terapia con Levosimendan migliora la sintomatologia soggettiva dei pazienti, diminuisce la congestione, lo stress ventricolare e incrementa la contrattilità.

Riducendosi la classe funzionale NYHA ed avendo un calo così netto del BNP, sarebbe attesa anche una riduzione statisticamente significativa del peso dei pazienti: ciò non si è verificato, pur avendo avuto un decremento percentuale medio del peso della popolazione corrispondente al 5,12% (da un minimo dello 0,7% ad un massimo del 19,9%). Tutti i pazienti hanno presentato calo ponderale (da 79,5 (73,6 ;87) kg a 77,5 (67,7;83,2)), seppur minimo, ma l'esiguo numero della popolazione presa in esame e la presenza di due pazienti fortemente obesi hanno probabilmente inciso sulla significatività statistica del parametro.

## *CONFRONTO FRA GRUPPI DURANTE IL RICOVERO: PAZIENTI CON EZIOLOGIA ISCHEMICA E NON:*

### *Ammissione:*

Confrontando i due gruppi, dall'analisi statistica è stato evidenziato che i pazienti ischemici si presentano con una classe funzionale NYHA più alta, quindi riferiscono una sintomatologia più invalidante rispetto all'altro gruppo. Inoltre, si riscontrano livelli significativamente più bassi di emoglobina ed ematocrito nei pazienti ischemici, facendo ipotizzare un'emodiluzione che potrebbe motivare l'invalidante sintomatologia congestizia. Anche la velocità di filtrazione glomerulare risulta ridotta in questo gruppo, che sembra beneficiare meno positivamente degli effetti renali del Levosimendan.

I pazienti affetti da CMD presentano valori di transaminasi moderatamente elevati in modo significativamente maggiore rispetto all'altro gruppo. La compromissione funzionale delle sezioni destre del cuore potrebbe causare stasi del circolo venoso portale e alterazione progressiva del parenchima epatico; tuttavia, la funzione sistolica del ventricolo destro, valutata tramite la stima della TAPSE, è sovrapponibile nei due gruppi, per cui non si ritiene probabile che la differenza significativa di AST e ALT sia provocata da una compromissione del ventricolo destro nel gruppo dei pazienti affetti da CMD. Inoltre l'entità del jet da rigurgito della tricuspide, che potrebbe contribuire alla congestione epatica, non differisce in maniera significativa tra i due gruppi. Il livello di enzimi epatici al di sopra dei cut-off di normalità potrebbe essere dovuto alla più lunga durata dell'insufficienza cardiaca, che si sviluppa con una modalità più lenta e progressiva rispetto ai pazienti ischemici.

### *Dimissione:*

Dopo l'infusione di Levosimendan, i pazienti ischemici continuano ad avere un ematocrito significativamente minore; inoltre, la clearance della creatinina secondo Cockcroft-Gault risulta più bassa rispetto ai non ischemici. È stato deciso di indagare, tramite l'utilizzo di un T-test di Student, la presenza di un reale peggioramento della funzione renale nei pazienti ischemici: analizzando l'andamento della creatininemia e della clearance secondo C-G e MDRD durante la degenza, questa ipotesi è stata smentita, poiché il Levosimendan

non ha provocato un peggioramento della funzionalità renale dei pazienti con insufficienza cardiaca di origine ischemica. E' stata anche presa in considerazione la possibilità che questa variazione significativa potesse risultare da un miglioramento della clearance della creatinina nei pazienti non ischemici: con un test T- di Student non è stata confermata questa ipotesi. In conclusione, pur avendo riscontrato fra i due gruppi una differenza nell'andamento della funzione renale, in ciascun gruppo preso singolarmente il Levosimendan non induce variazioni significative della funzione renale stessa.

I pazienti affetti da CMD, come è lecito attendersi, presentano un LVIDd e un EDV significativamente maggiori rispetto all'altro gruppo.

Alla dimissione, le classi funzionali NYHA dei due gruppi non differiscono in maniera significativa, come risultava all'ammissione: si potrebbe dedurre che i pazienti ischemici possano trarre maggior beneficio dall'infusione di Levosimendan, poiché, pur avendo all'ammissione una classe NYHA media più elevata, alla dimissione le classi NYHA medie dei due gruppi sono sovrapponibili.

*Comportamento dei parametri clinico-ecocardiografici in base alla presenza di eziologia ischemica e non:*

I due gruppi presentano andamento contrapposto di due parametri:

- Potassio: aumenta nei non ischemici e diminuisce negli ischemici. Livelli di potassiemia nei range fisiologici sono di fondamentale importanza in tutti i cardiopatici e in particolar modo in quelli affetti da insufficienza cardiaca, poiché, in questi pazienti, l'ipopotassiemia è un fattore predittivo indipendente di mortalità<sup>88</sup>. Una concentrazione di potassio < 4meq/l, più precisamente < 4,1 mmol/l e <4,4 mmol/l rispettivamente per classi NYHA I e III, è un predittore di morte cardiaca improvvisa<sup>89</sup>.

Valori di potassio fra 4 e 4,9 mEq/l sono ritenuti ottimali, ma si accettano anche livelli fino a 5,5 mEq/l perché ritenuti sicuri per i pazienti affetti da insufficienza cardiaca.<sup>90</sup>

Nel gruppo dei non ischemici la concentrazione ematica media di potassio aumenta a 4,3 mEq/l, mentre nel gruppo degli ischemici diminuisce a un valore medio di 3,9 mEq/l: si potrebbe ipotizzare, in base alla letteratura citata, che questi ultimi abbiano un maggior rischio di morte improvvisa.

- TAPSE: il suo valore incrementa nei non ischemici mentre diminuisce nell'altro gruppo (in modo non significativo in ciascun gruppo). La funzione sistolica del ventricolo destro risulta dunque migliorata nei pazienti affetti da CMD, verificandosi il contrario negli ischemici: infatti nel primo gruppo la TAPSE da un valore medio di 14 aumenta a 17, mentre nel secondo gruppo si verifica un lieve decremento da 15 a 14, al di sotto del cut-off di normalità. Si può ipotizzare che il Levosimendan migliori la funzione sistolica del ventricolo destro nei pazienti affetti da cardiomiopatia dilatativa, mentre ciò non accade nei pazienti ischemici, in cui la TAPSE rimane sostanzialmente sovrapponibile.<sup>91</sup>

#### *CONFRONTO FRA GRUPPI DURANTE IL RICOVERO: PAZIENTI CON E SENZA INSUFFICIENZA RENALE CRONICA:*

##### *Ammissione:*

I pazienti affetti da IRC presentano, come è possibile attendersi, una clearance della creatinina (formula MDRD) significativamente inferiore rispetto ai pazienti senza questa comorbidità.

##### *Dimissione:*

Fra i due gruppi si rileva una differenza significativa della TAPSE e vicina alla significatività per la natriemia:

- La TAPSE ha valori significativamente più bassi nei pazienti con IRC, facendo dedurre una peggior funzione sistolica del ventricolo destro in questi pazienti: infatti, il valore medio della TAPSE è di 15, soglia sotto la quale il parametro assume significato patologico.
- La concentrazione plasmatica di sodio è più elevata nel gruppo con IRC con valori vicini alla significatività ( $P=0,069$ ): la sodiemia media è  $139 \pm 2,8$  mEq/l nei pazienti con IRC e  $136 \pm 1,1$  mEq/l nel gruppo non affetto da tale patologia. Questi valori

sono importanti perché secondo la review di Theodosios D Filippatos e al del 2013 “Hyponatremia in patients with heart failure”, i livelli di sodio inferiori 140 mmol/l provocano un aumento del rischio di mortalità e morbilità nei pazienti con insufficienza cardiaca, soprattutto per valori fra 135 e 139 mEq/l.<sup>92</sup> Inoltre, basse concentrazioni di sodio provocano un aumento del tasso di riospedalizzazione, della durata media di degenza e delle possibili complicanze.

*Comportamento dei parametri clinico-ecocardiografici in base alla presenza di insufficienza renale cronica:*

Fra i due gruppi non si riscontrano variazioni significative dell'andamento dei parametri esaminati durante il ricovero. Si può affermare dunque sia che la somministrazione di Levosimendan non peggiora la funzionalità renale di questi pazienti, sia che la presenza di IRC non modifica la risposta del paziente all'infusione del farmaco.

## **6.2 discussione dell'andamento della popolazione fra la dimissione e il follow-up:**

Al follow-up la popolazione non presenta nessuna differenza significativa dei parametri clinico-ecocardiografici rispetto a quelli esaminati alla dimissione. Si può quindi dedurre, in accordo con la letteratura citata precedentemente, che il Levosimendan stabilizzi il paziente durante i mesi successivi all'infusione, sia dal punto di vista emodinamico che della funzione cardiaca.

*ANDAMENTO DEI PAZIENTI FRA DIMISSIONE E FOLLOW-UP IN BASE ALL'EZIOLOGIA ISCHEMICA:*

Il Jet da rigurgito tricuspide varia significativamente nei due gruppi, infatti, pur diminuendo in entrambi i gruppi, si verifica un decremento maggiore negli ischemici.

L'EDV, per valori vicini alla significatività ( $P=0,07$ ), presenta un incremento nei pazienti ischemici ed ha un andamento opposto nei non ischemici. Da questi dati si può ipotizzare che i pazienti affetti da cardiomiopatia dilatativa beneficino maggiormente degli effetti a medio termine del Levosimendan.

*ANDAMENTO DEI PAZIENTI FRA DIMISSIONE E FOLLOW-UP IN BASE ALLA PRESENZA DI INSUFFICIENZA RENALE CRONICA:*

Dall'analisi statistica non sono risultate variazioni significative fra i gruppi di pazienti con e senza IRC, infatti i due gruppi presentano un andamento omogeneo delle caratteristiche ecocardiografiche fra dimissione e controllo a 3 mesi. La somministrazione di Levosimendan nel medio termine non sembra alterare la funzione renale e la stabilità emodinamica dei pazienti affetti da IRC.

## **7.CONCLUSIONI:**

L'analisi statistica dei dati ottenuti conferma gli effetti dell'infusione di Levosimendan riportati in letteratura, sia dal punto di vista clinico- laboratoristico che ecocardiografico. Appaiono infatti significativamente migliorati la NYHA, il BNP e gli indici ecocardiografici di funzione ventricolare sinistra.

È stata avvalorata anche l'ipotesi che l'azione terapeutica si estenda nel medio termine, data l'assenza di variazioni significative dei parametri fra dimissione e follow-up.

L'effetto del trattamento si è dimostrato indipendente dall'eziologia, ischemica o non ischemica, dell'insufficienza cardiaca: in risposta alla terapia infusione con Levosimendan, non si è infatti rilevata alcuna differenza significativa nell'andamento dei parametri clinici ed ecocardiografici, fatta eccezione per la TAPSE. Dai nostri dati, infatti sembrerebbe che solo i pazienti con cardiomiopatia abbiano un miglioramento della funzione sistolica del ventricolo destro.

Inoltre, la presenza di insufficienza renale cronica non ha condizionato gli effetti del trattamento, sia nel breve che nel medio termine: in particolare, a seguito dell'infusione di Levosimendan, non si è verificato un ulteriore peggioramento della funzione renale nei pazienti affetti da IRC.

Tutti i dati collezionati ed elaborati per la stesura di questa tesi rafforzano quindi i presupposti per un più ampio impiego di questo farmaco, che per il momento è utilizzabile solo in regime di ricovero, in funzione della necessità di effettuare un'infusione della durata di 24 ore.

## 8.BIBLIOGRAFIA:

1. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 2007;93:1137–1146.
2. Jhund PS, Macintyre K, Simpson CR, Lewsey JD, Stewart S, Redpath A, Chalmers JW, Capewell S, McMurray JJ. Long-term trends in first hospitalization for heart failure and subsequent survival between 1986 and 2003: a population study of 5.1 million people. *Circulation* 2009;119:515–523.
3. McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *European journal of heart failure*. 2012; 14(8): 803-69.
4. Rugarli C, "Medicina interna sistematica", Masson, V Edizione.
5. Longo D.L., Fauci A.S., Kasper D.L., Hauser S.L., Jameson J.L., Loscalzo J. (1950) "Harrison, Principi di medicina interna", 18<sup>a</sup> ed., Milano, CEA Casa Editrice Ambrosiana, 2012.
6. A.D.A.M. Medical Encyclopedia. Heart Failure Overview: CHF; Congestive heart failure; Left-sided heart failure; Right-sided heart failure - Cor pulmonale; Cardiomyopathy - heart failure Last reviewed: May 1, 2013
7. Vatner SF. Reduced subendocardial myocardial perfusion as one mechanism for congestive heart failure. *Am J Cardiol*. 1988; 62: 94E–98E
8. Hirota Y, Saito T, Kita Y, Shimizu G, Kino M, Kawamura K. The natural history of dilated cardiomyopathy and pathophysiology of congestive heart failure in Japanese. *J Cardiogr Suppl*. 1986;
9. Benza RL, Tallaj JA, Felker GM, Zabel KM, Kao W, Bourge RC, et al. The impact of arrhythmias in acute heart failure. *Journal of cardiac failure*. 2004; 10(4): 279-84.
10. John P. DiMarco, MD, PhD , "Atrial Fibrillation and Acute Decompensated Heart Failure", *Circulation: heart failure*, 2009.
11. Eric J. Velazquez, MD; Marc A. Pfeffer, MD, PhD, "Acute Heart Failure Complicating Acute Coronary Syndromes", *Circulation*. 2004; 109: 440-442
12. Pouleur H, Rousseau MF, van Eyll C, Melin J, Youngblood M, Yusuf S, for the SOLVD Investigators. Cardiac mechanics during development of heart failure. *Circulation*. 1993; 87: IV14–IV20
13. Gradman AH, Alfayoumi F. From left ventricular hypertrophy to congestive heart failure: management of hypertensive heart disease. *Progress in cardiovascular diseases*. 2006; 48(5): 326-41.

14. Weber KT, Brilla CG, Campbell SE, Zhou G, Matsubara L, Guarda E. Pathologic hypertrophy with fibrosis: the structural basis for myocardial failure. *Blood Press.* 1992; 1(2): 75-85.
15. Weber KT, Brilla CG, Janicki JS. Myocardial fibrosis: functional significance and regulatory factors. *Cardiovasc Res.* 1993; 27: 341–348.
16. Cohn JN. Structural basis for heart failure: ventricular remodeling and its pharmacological inhibition. *Circulation.* 1995; 91: 2504–2507.
17. Narula J, Haider N, Virmani R, DiSalvo TG, Kolodgie FD, Hajjar RJ, Schmidt U, Semigran MJ, Dec GW, Khaw B-A. Apoptosis in myocytes in end-stage heart failure. *N Engl J Med.* 1996; 335: 1182–1189.
18. Douglas PS, Morrow R, Ioli A, Reicheck N. Left ventricular shape, afterload, and survival in idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 1989; 13: 311–315.
19. Mann DL, Bristow MR: Mechanisms and models in heart failure: The biomechanical model and beyond. *Circulation* 111:2837, 2005
20. Dzau VJ, Colucci WS, Hollenberg NK, Williams GH. Relation of the renin-angiotensin-aldosterone system to clinical state in congestive heart failure. *Circulation.* 1981; 63: 645–651
21. Le Corvoisier P1, Lopes ME, Su J, Hittinger L., " Role of nitric oxide in heart failure",2000
22. Macdonald P, Schyvens C, Winlaw D. The role of nitric oxide in heart failure. Potential for pharmacological intervention. *Drugs & aging.* 1996; 8(6): 452-8.
23. Beamish RE, Das PK, Karmazyn M, Dhalla NS. Prostaglandins and heart disease. *The Canadian journal of cardiology.* 1985; 1(1): 66-74.
24. Serra W, Musiari L, Ardissino D, Gherli T, Montanari A. Benefit of prostaglandin infusion in severe heart failure: preliminary clinical experience of repetitive administration. *International journal of cardiology.* 2011; 146(1): e10-5.
25. Chen HH1, Burnett JC., "Natriuretic peptides in the pathophysiology of congestive heart failure.", 2000
26. Oremus M, McKelvie R, Don-Wauchope A, Santaguida PL, Ali U, Balion C, et al. A systematic review of BNP and NT-proBNP in the management of heart failure: overview and methods. *Heart failure reviews.* 2014.
27. Varriale P. Role of dopamine in congestive heart failure: a contemporary appraisal. *Congestive heart failure.* 1999; 5(3): 120-4.
28. Borlaug BA, Paulus WJ. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Eur Heart J* 2011;32:670–679.
29. Thomas JT, Kelly RF, Thomas SJ, Stamos TD, Albasha K, Parrillo JE, Calvin JE. Utility of history, physical examination, electrocardiogram, and chest radiograph for differentiating normal from decreased systolic function in patients with heart failure. *Am J Med* 2002;112:437–445.

30. Kelder JC, Cramer MJ, van Wijngaarden J, van Tooren R, Mosterd A, Moons KG, Lammers JW, Cowie MR, Grobbee DE, Hoes AW. The diagnostic value of physical examination and additional testing in primary care patients with suspected heart failure. *Circulation* 2011;124:2865–2873.
31. Fradà G. "Semeiotica medica nell'adulto e nell'anziano" , Piccin, IV edizione, 2009.
32. Khunti K, Squire I, Abrams KR, Sutton AJ. Accuracy of a 12-lead electrocardiogram in screening patients with suspected heart failure for open access echocardiography: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2004;6: 571–576.
33. Davie AP, Francis CM, Love MP, Caruana L, Starkey IR, Shaw TR, Sutherland GR, McMurray JJ. Value of the electrocardiogram in identifying heart failure due to left ventricular systolic dysfunction. *BMJ* 1996;312:222.
34. Doust JA, Glasziou PP, Pietrzak E, Dobson AJ. A systematic review of the diagnostic accuracy of natriuretic peptides for heart failure. *Arch Intern Med* 2004; 164:1978–1984.
35. Maisel A, Mueller C, Nowak R, Peacock WF, Landsberg JW, Ponikowski P, Mockel M, Hogan C, Wu AH, Richards M, Clopton P, Filippatos GS, Di Somma S, Anand I, Ng L, Daniels LB, Neath SX, Christenson R, Potocki M, McCord J, Terracciano G, Kremastinos D, Hartmann O, von Haehling S, Bergmann A, Morgenthaler NG, Anker SD. Mid-region pro-hormone markers for diagnosis and prognosis in acute dyspnea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2062–2076.
36. Nagueh SF, Bhatt R, Vivo RP, Krim SR, Sarvari SI, Russell K, Edvardsen T, Smiseth OA, Estep JD. Echocardiographic evaluation of hemodynamics in patients with decompensated systolic heart failure. *Circ Cardiovasc Imaging* 2011;4:220–227
37. Piepoli MF, Conraads V, Corra U, Dickstein K, Francis DP, Jaarsma T, et al. Exercise training in heart failure: from theory to practice. A consensus document of the Heart Failure Association and the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *European journal of heart failure*. 2011; 13(4): 347-57.
38. Schwarz S, Halle M. Exercise training in heart failure patients. *Deutsche medizinische Wochenschrift*. 2014; 139(16): 845-50.
39. Alpert MA, Lavie CJ, Agrawal H, Aggarwal KB, Kumar SA. Obesity and heart failure: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Transl Res*. 2014.
40. McMurray J, Cohen-Solal A, Dietz R, Eichhorn E, Erhardt L, Hobbs FD, et al. Practical recommendations for the use of ACE inhibitors, beta-blockers, aldosterone antagonists and angiotensin receptor blockers in heart failure: putting guidelines into practice. *European journal of heart failure*. 2005; 7(5): 710-21.

41. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA* 1995;273:1450–1456.
42. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992;327:685–691.
43. Maggioni AP, Anand I, Gottlieb SO, Latini R, Tognoni G, Cohn JN. Effects of valsartan on morbidity and mortality in patients with heart failure not receiving angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1414–1421.
44. Maggioni AP, Anand I, Gottlieb SO, Latini R, Tognoni G, Cohn JN. Effects of valsartan on morbidity and mortality in patients with heart failure not receiving angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1414–1421.
45. Kanda S, Yoshioka K, Amino M, Deguchi Y, Aizawa T, Tanabe T, et al. Effects of a combination of losartan and hydrochlorothiazide in patients with hypertension and a history of heart failure. *Tokai J Exp Clin Med*. 2014; 39(1): 1-4.
46. Cleland JG, Puri S. How do ACE inhibitors reduce mortality in patients with left ventricular dysfunction with and without heart failure: remodelling, resetting, or sudden death? *Br Heart J*. 1994; 72(3 Suppl): S81-6.
47. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353:9–13.
48. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJ, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Staiger C, Holcslaw TL, Amann-Zalan I, DeMets DL. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation* 2002;106:2194–2199.
49. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjekshus J, Wikstrand J, El Allaf D, Vitovec J, Aldershvile J, Halinen M, Dietz R, Neuhaus KL, Janosi A, Thorgeirsson G, Dunselman PH, Gullestad L, Kuch J, Herlitz J, Rickenbacher P, Ball S, Gottlieb S, Deedwania P. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *JAMA* 2000;283:1295–1302.
50. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, Cohen-Solal A, Dumitrascu D, Ferrari R, Lechat P, Soler-Soler J, Tavazzi L, Spinarova L, Toman J, Bohm M, Anker SD, Thompson SG,

Poole-Wilson PA. 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;26:215–225.

51. Ormiston TM, Salpeter SR. Beta-blocker use in patients with congestive heart failure and concomitant obstructive airway disease: moving from myth to evidence-based practice. *Heart failure monitor*. 2003; 4(2): 45-5

52. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:709–717.

53. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, Vincent J, Pocock SJ, Pitt B. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011;364:11–21.

54. Nagarajan V, Chamsi-Pasha M, Tang WH. The role of aldosterone receptor antagonists in the management of heart failure: an update. *Cleve Clin J Med*. 2012; 79(9): 631-9.

55. Taylor SH. Diuretic therapy in congestive heart failure. *Cardiol Rev*. 2000; 8(2): 104-14.

56. Reyes AJ. Diuretics in the treatment of patients who present congestive heart failure and hypertension. *J Hum Hypertens*. 2002; 16 Suppl 1: S104-13.

57. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *The New England journal of medicine*. 2005; 352(3): 225-37.

58. Oseroff O, Retyk E, Bochoeyer A. Subanalyses of secondary prevention implantable cardioverter-defibrillator trials: antiarrhythmics versus implantable defibrillators (AVID), Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS), and Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Current opinion in cardiology*. 2004; 19(1): 26-30.

59. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *The New England journal of medicine*. 2005; 352(15): 1539-49.

60. Tang AS, Wells GA, Talajic M, Arnold MO, Sheldon R, Connolly S, et al. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *The New England journal of medicine*. 2010; 363(25): 2385-95.

61. Hogg K, McMurray J. The treatment of heart failure with preserved ejection fraction ("diastolic heart failure"). *Heart failure reviews*. 2006; 11(2): 141-6.

62. Marteles MS, Urrutia A. Acute heart failure: acute cardiogenic pulmonary edema and cardiogenic shock. *Medicina clinica*. 2014; 142 Suppl 1: 14-9.

63. Rimoldi SF, Yuzefpolskaya M, Allemann Y, Messerli F. Flash pulmonary edema. *Progress in cardiovascular diseases*. 2009; 52(3): 249-59.
64. Park JH, Balmain S, Berry C, Morton JJ, McMurray JJ. Potentially detrimental cardiovascular effects of oxygen in patients with chronic left ventricular systolic dysfunction. *Heart (British Cardiac Society)*. 2010; 96(7): 533-8.
65. Goebel JA, Van Bakel AB. Rational use of diuretics in acute decompensated heart failure. *Current heart failure reports*. 2008; 5(3): 153-62.
66. Campbell PT, Ryan J. Diuretic dosing in acute decompensated heart failure: lessons from DOSE. *Current heart failure reports*. 2012; 9(3): 260-5.
67. Smith TW. The fundamental mechanism of inotropic action of digitalis. *Therapie*. 1989; 44(6): 431-5.
68. Haikala H, Pollesello P. Calcium sensitivity enhancers. *IDrugs : the investigational drugs journal*. 2000; 3(10): 1199-205.
69. 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. *British journal of pharmacology*. 2006; 148(5): 696-702.
70. Maytin M, Colucci WS. Cardioprotection: a new paradigm in the management of acute heart failure syndromes. *The American journal of cardiology*. 2005; 96(6a): 26g-31g.
71. Pollesello P, Papp Z. The cardioprotective effects of Levosimendan: preclinical and clinical evidence. *Journal of cardiovascular pharmacology*. 2007; 50(3): 257-63.
72. Louhelainen M, Vahtola E, Kaheinen P, Leskinen H, Merasto S, Kyto V, et al. Effects of Levosimendan on cardiac remodeling and cardiomyocyte apoptosis in hypertensive Dahl/Rapp rats. *British journal of pharmacology*. 2007; 150(7): 851-61.
73. Paraskevaidis IA, Parissis JT, Th Kremastinos D. Anti-inflammatory and anti-apoptotic effects of Levosimendan in decompensated heart failure: a novel mechanism of drug-induced improvement in contractile performance of the failing heart. *Current medicinal chemistry Cardiovascular and hematological agents*. 2005; 3(3): 243-7.
74. Nieminen MS, Fruhwald S, Heunks LM, Suominen PK, Gordon AC, Kivikko M, et al. Levosimendan: current data, clinical use and future development. *Heart, lung and vessels*. 2013; 5(4): 227-45.
75. Mebazaa A, Nieminen MS, Packer M, Cohen-Solal A, Kleber FX, Pocock SJ, et al. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE Randomized Trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2007; 297(17): 1883-91.

76. Packer M, Colucci W, Fisher L, Massie BM, Teerlink JR, Young J, et al. Effect of Levosimendan on the short-term clinical course of patients with acutely decompensated heart failure. *JACC Heart failure*. 2013; 1(2): 103-11.
77. Nieminen MS, Akkila J, Hasenfuss G, Kleber FX, Lehtonen LA, Mitrovic V, et al. Hemodynamic and neurohumoral effects of continuous infusion of Levosimendan in patients with congestive heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000; 36(6): 1903-12.
78. 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. *European journal of heart failure*. 2007; 9(1): 75-82.
79. de Lissovoy G, Fraeman K, Teerlink JR, Mullahy J, Salon J, Sterz R, et al. Hospital costs for treatment of acute heart failure: economic analysis of the REVIVE II study. *The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care*. 2010; 11(2): 185-93.
80. Slawsky MT, Colucci WS, Gottlieb SS, Greenberg BH, Haeusslein E, Hare J, et al. Acute hemodynamic and clinical effects of Levosimendan in patients with severe heart failure. *Study Investigators. Circulation*. 2000; 102(18): 2222-7.
81. Follath F, Cleland JG, Just H, Papp JG, Scholz H, Peuhkurinen K, et al. Efficacy and safety of intravenous Levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial. *Lancet*. 2002; 360(9328): 196-202.
82. Lilleberg J, Ylonen V, Lehtonen L, Toivonen L. The calcium sensitizer Levosimendan and cardiac arrhythmias: an analysis of the safety database of heart failure treatment studies. *Scandinavian cardiovascular journal : SCJ*. 2004; 38(2): 80-4.
83. Bragadottir G, Redfors B, Ricksten SE. Effects of Levosimendan on glomerular filtration rate, renal blood flow, and renal oxygenation after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a randomized placebo-controlled study. *Critical care medicine*. 2013; 41(10): 2328-35.
84. Hou ZQ, Sun ZX, Su CY, Tan H, Zhong X, Hu B, et al. Effect of Levosimendan on estimated glomerular filtration rate in hospitalized patients with decompensated heart failure and renal dysfunction. *Cardiovascular therapeutics*. 2013; 31(2): 108-14.
85. Puttonen J, Kantele S, Kivikko M, Hakkinen S, Harjola VP, Koskinen P, et al. Effect of severe renal failure and haemodialysis on the pharmacokinetics of Levosimendan and its metabolites. *Clinical pharmacokinetics*. 2007; 46(3): 235-46.
86. Moiseyev VS, Poder P, Andrejevs N, Ruda MY, Golikov AP, Lazebnik LB, et al. Safety and efficacy of a novel calcium sensitizer, Levosimendan, in patients with left ventricular failure due to an acute myocardial infarction. A randomized, placebo-controlled, double-blind study (RUSSLAN). *European heart journal*. 2002; 23(18): 1422-32.

87. Landoni G, Biondi-Zoccai G, Greco M, Greco T, Bignami E, Morelli A, et al. Effects of Levosimendan on mortality and hospitalization. A meta-analysis of randomized controlled studies. *Critical care medicine*. 2012; 40(2): 634-46.
88. Cleland J.G., Dargie H.J., Ford I. ; Mortality in heart failure. Clinical variables of prognostic value. *Br. Heart J*. 58 1987: 572-582.
89. Nolan J., Batin P.D., Andrews R.; Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure. results of the United Kingdom heart failure evaluation and assessment of risk trial (UK-heart). *Circulation*. 98 1998:1510-1516.;
90. Ahmed MI, Ekundayo OJ, Mujib M, Campbell RC, Sanders PW, Pitt B, et al. Mild hyperkalemia and outcomes in chronic heart failure: a propensity matched study. *International journal of cardiology*. 2010; 144(3): 383-8.
91. Russ M A, Prondzinsky R, Carter J M, Schlitt A, Ebelt H, Schmidt H. et al. Right ventricular function in myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: Improvement with levosimendan. *Crit Care Med*. 2009;37:3017–3023.
92. Filippatos TD, Elisaf MS. Hyponatremia in patients with heart failure. *World J Cardiol*. 2013; 5(9): 317-28.

## **9.RINGRAZIAMENTI:**

Ringrazio innanzitutto la Prof.ssa Rita Mariotti per avermi dato la possibilità di potermi occupare di questo studio, per avermi sempre spronata a fare meglio e dare sempre qualcosa in più. Lei è la persona che mi ha fatto appassionare alla cardiologia e che mi ha dato l'esempio sul tipo di medico che vorrei diventare, cercherò sempre di seguire i suoi insegnamenti nella vita.

Ringrazio Elena e Paolo, non solo perché mi hanno aiutata e supportata per la stesura della tesi, ma anche perché mi hanno fatta sempre sentire a mio agio, permettendomi di affrontare questo percorso con serenità.

Ringrazio Ilaria, perché questi sei difficili e intensi anni sono trascorsi in maniera migliore grazie alla sua presenza. La condivisione di ogni momento e il supporto che ci siamo date a vicenda sono stati fondamentali per me. Solo noi sappiamo quante ne abbiamo passate insieme.

Ringrazio Federica e Veronica, le mie due più care amiche, che hanno sopportato gli sfoghi di questi anni, ascoltandomi e avendo una pazienza non indifferente. Le ringrazio con tutto il mio cuore per tutto, loro lo sanno.

Ringrazio Michele, semplicemente perché per me è la persona più speciale che abbia mai incontrato.

Il ringraziamento più importante in assoluto va ai miei genitori, il loro amore e il loro esempio mi hanno fatta arrivare fino a qui. Loro mi hanno insegnato a percorrere con determinazione questa strada, a guardare avanti senza darmi mai per vinta. Non ci sono parole adatte per esprimere quanto gli sono grata.

Infine ringrazio i miei nonni, Rolando e Antonietta, perché sono il motivo per cui cerco sempre di fare del mio meglio per renderli orgogliosi di me. Anche se non ci sono per me è come se non mi avessero mai abbandonata. Grazie nonna e nonno.