

GESTIONE DEL PAZIENTE CON SCOMPENSO CARDIACO

5.1 Prefazione sulle linee di indirizzo per lo scompenso cardiaco

Questo documento è stato elaborato sulla base di una sintesi delle più attuali linee guida e PDTA in materia di scompenso cardiaco.

L'elaborazione ha tratto informazioni dal testo "Clinical evidence" edito dal Ministero della Salute Anno 2001 e dalle pubblicazioni citate in bibliografia.

5.2 Definizione:

Riduzione protratta della funzione cardiaca tale da non soddisfare le richieste metaboliche dei tessuti durante l'attività o nelle condizioni più severe, a riposo.

- 1) sintomi di scompenso (dispnea, astenia, edemi) a riposo o da sforzo (indispensabile)
- 2) segni obiettivi di disfunzione cardiaca a riposo (indispensabile)
- 3) risposta alla terapia adeguata (criterio aggiuntivo in caso di diagnosi dubbia)

5.3 Classificazione (NYHA):

Classe 1: asintomatico

Classe 2: sintomatico dispnea da sforzo moderato-severo

Classe 3: sintomatico, dispnea da sforzo lieve e recente storia di dispnea a riposo

Classe 4: sintomatico con dispnea a riposo

5.4 Dimensione del problema e prevenzione

L'incidenza dello scompenso sintomatico è 0,5%-1% e la prevalenza 1-2%. La disfunzione asintomatica del ventricolo sinistro ha una prevalenza, nella popolazione adulta, che varia dall'1% al 5%, a seconda della prevalenza dei fattori di rischio cardiovascolare in quella popolazione.

Prevalenza ed incidenza dello scompenso cardiaco aumentano in modo quasi esponenziale con l'età, per questo motivo l'età media d'insorgenza dei sintomi si colloca intorno ai 76 anni.

La prevenzione si basa sul controllo della pressione arteriosa e sulla riduzione dei fattori di rischio per coronaropatia.

La **mortalità a 5 anni** varia tra il 26 e il 75%. In classe 4 la mortalità è dello stesso ordine, ma ad un anno. Il 16% dei casi è ricoverato nuovamente in ospedale per scompenso cardiaco nei sei mesi successivi al primo ricovero.

Lo scompenso cardiaco è la causa principale di ricovero ospedaliero tra la popolazione di età superiore ai 65 anni.

5.5 Percorso diagnostico

5.5.1 Cosa ricercare sempre per giungere alla diagnosi

- 1) anamnesi: a) pregresso infarto o angina b) ipertensione c) patologia valvolare o febbre reumatica d) palpitazioni o aritmie
- 2) esame obiettivo: a) tachicardia b) elevata pressione giugulare c) alterazione battito apice cardiaco d) terzo tono e) soffi f) sibili/rantoli polmonari g) edemi declivi o congestione epatica
- 3) esami strumentali: a) ECG b) RX torace c) ecocardiocolordoppler d) emocromo, creatinina albumina serica, es. urine, funzionalità tiroidea (solo se sospetto clinico o >65 anni o FA); elettroliti plasmatici

Il dosaggio dei livelli plasmatici di BNP può essere utile nel processo diagnostico, soprattutto nei pazienti non trattati. Nei casi dubbi livelli elevati di BNP potrebbero individuare i casi meritevoli di ecocardiogramma. In caso di livelli normali di BNP dovrebbero essere considerate altre cause dei sintomi.

Da definire indicazioni, luogo e modalità di esecuzione e valutazione diagnostica.

A tutt'oggi (2007) la situazione relativa al BNP è in fase di stallo.

5.5.2 Cercare sempre l'eziologia dello scompenso

- 1) **disfunzione ventricolare sinistra sistolica** (la causa più frequente; tutti gli studi sull'efficacia della terapia sono stati effettuati esclusivamente su questi pazienti); diagnosi ecografia
- 2) **disfunzione ventricolare sinistra diastolica** (fino al 40% dei casi, soprattutto in anziani ipertesi; prognosi migliore, ma mancano dati certi sulla terapia più indicata); diagnosi ecografia
- 3) **patologia valvolare** (più rara, ma potenzialmente suscettibile di risoluzione chirurgica); diagnosi ecografica
- 4) **patologia pericardica** (rara, occasionalmente ECG completamente normale- unico caso-); diagnosi ecografica
- 5) **patologia endocardica** (rara, diagnosi più complessa che richiede collaborazione specialistica)
- 6) **disturbi ritmo e conduzione** (rari come unica causa, più frequenti come elemento slatentizzante i sintomi); diagnosi ECG/Holter; opportuna collaborazione specialistica

5.5.3 Per evitare gli errori più frequenti

- considera la possibilità di patologia respiratoria
- ricorda che l'obesità può essere l'unica causa della dispnea
- i soli rantoli polmonari, SENZA altri elementi obiettivi cardiologici generalmente non indicano scompenso
- la sola dispnea, SENZA altri elementi obiettivi cardiologici generalmente non indica scompenso
- un ECG perfettamente normale solitamente esclude lo scompenso (con rarissime eccezioni)

5.5.4 In caso di comparsa o aggravamento scompenso cerca le cause

Nella maggior parte dei casi si ritrova una delle seguenti

Tachiaritmie	Ischemia/IMA	Non compliance	Infez. acute	Patol. tiroide
Bradicardie	Insuff. renale	Farmaci	Embolie	Neoplasie
Pat. valvolare	Ipert. arteriosa	S. Tossiche/alcol	Anemia	Pegg. diabete

5.6 Indicazione per tutti i pazienti

- 1) **dieta:** mantenere peso ideale, ridurre colesterolo
- 2) **esercizio fisico:** consigliato regolare e moderato (confortevole per il paziente); riposo a letto solo per brevi periodi in caso di scompenso acuto
- 3) **alcool:** eliminarlo totalmente; se ciò fosse veramente impossibile, solo quantità molto moderate
- 4) **fumo:** indispensabile eliminarlo
- 5) **vaccinazioni:** influenza e pneumococco
- 6) **liquidi (per le situazioni più gravi):** limitarne l'assunzione a meno di due litri; valutando l'incidenza del diuretico e valutando la massa corporea, rivalutarne l'assunzione (e l'uso dei diuretici) in caso di estremo caldo, diarrea, vomito, febbre

5.7 Terapia farmacologica

5.7.1 Farmaci: indicazione e modalità d'uso

- 1) Diuretici:** a) indicati per alleviare sintomi in caso di congestione venosa e polmonare b) mirare a normalizzazione pressione venosa centrale (valutare vene collo) e scomparsa reflusso addomino-giugulare c) in caso di edemi calo ponderale non superiore a 0,5 Kg/die d) solitamente diuretici dell'ansa, ma in caso di scompenso lieve a volte sufficienti tiazidici e) controllo regolare esami (controllo creatinina e K mantenuto tra 4 e 5,5 mEq/l) f) possibile istruire il pz all'aumento concordato della dose in caso di aumento ponderale/aumento sintomi
- 2) ACE inibitori:** a) indicati per alleviare i sintomi e per ridurre mortalità e morbilità b) sempre in tutti i casi di scompenso sistolico c) incremento graduale della dose monitorando funzionalità renale (soprattutto in soggetti anziani e/o ateropatia diffusa) d) cercare di raggiungere il dosaggio pieno/ massimo tollerato
- 3) Antagonisti recettore angiotensina II:** a) attualmente solo in caso di reale intolleranza ad ACE inibitori b) utilizzati al momento come ACE inibitori (vedi sopra)
- 4) Digitale:** a) indicata per limitare i sintomi b) con certezza solo in caso di fibrillazione atriale c) utile in caso di persistenza sintomi con ACE inibitori e diuretico d) usare basse dosi (non vi sono vantaggi a rimanere nella zona alta del range terapeutico) e) con basse dosi non indispensabile monitoraggio digitemia (eccezioni: sospetta intossicazione e insuff. renale)
- 5) Beta bloccanti:** a) indicati per ridurre mortalità e morbilità in associazione agli ACE inibitori b) attualmente solo scompenso lieve -moderato (classe NYHA II e III) c) solo in condizioni di stabilità clinica e con incrementi gradualmente
- 6) Spironolattone:** a) riduce mortalità e morbilità (dimostrato alla dose media di 25mg/die in associazione con ACE inibitori) b) utile anche come risparmiatore di K c) se monitoraggio regolare rarissima l'iperkaliemia anche usando ACE inibitori
- 7) Nitroderivati:** a) utili per alleviare sintomi in pazienti che utilizzano già i farmaci di cui sopra b) in particolare utilizzo per alleviare dispnea (somministrazione notturna o diurna a seconda del periodo di manifestazione del sintomo)

ATTENZIONE CHE IL FARMACO PRESCELTO ABBA IN SCHEDA TECNICA L'INDICAZIONE PER LO SCOMPENSO

5.7.2 In sintesi:

Classe 1:	ACE inibitori (seconda scelta Sartani ^o con indicazione allo scompenso) Beta bloccanti
Classe 2:	ACE inibitori Beta bloccanti Diuretico Se persiste la sintomatologia, aggiungere Digoxina
Classe 3:	Diuretico ACE inibitori Spironolattone Beta bloccanti Digoxina
Classe 4:	Diuretico ACE inibitori Spironolattone Digoxina

- **Non risulta allo stato attuale un superamento da parte dei sartani rispetto agli ACE inibitori.**
- **E' stato pubblicato uno studio (CHARM Added) in cui è stata dimostrata la superiorità dell'associazione del candesartan con l'ACE inibitore rispetto alla terapia con solo ACE inibitore**

5.7.3 Spiegazione del trattamento:

Beta bloccanti: attenzione alle controindicazioni (asma, bradicardia, blocco A.V.). Non indicati in classe 4.

Metoprololo: dose iniziale 12,5 mg b.i.d. fino a 50 mg b.i.d.

Carvedilolo: dose iniziale 6,25mg fino a 25 mg b.i.d. con intervalli di almeno 2-3 settimane di trattamento tra un aumento e l'altro. In caso di iniziali sintomi collaterali all'aumento di dose ritornare alla dose precedente.

isoprololo: dose iniziale 1,25 b.i.d.; aumentare gradualmente ogni 2 settimane

ACE inibitori: Da dose iniziale (in genere ¼ dose standard) fino a dose standard) fino a dose massima tollerata a seconda della molecola utilizzata.

Antagonisti recettore angiotensina II: procedere come per gli ACE inibitori

Diuretici: tiazidici da 25 mg. Furosemide da 25 mg a 500 mg/die (inibizione sequenziale del nefrone in casi di resistenza a diuretici dell'ansa: diuretici dell'ansa+ tiazidico)

Spironolattone: 25 a 100 mg/die.

Digoxina: da 0,0625 mg a 0,375 mg/die (è opportuno mantenere livelli di digossinemia <1 ng/ml perché si ha un aumento di mortalità con dosi elevate).

Ovviamente è indispensabile il trattamento della patologia cardiaca o extracardiaca di base

5.7.4 Errori più frequenti con i farmaci

- 1) **diuretici:** a) non adeguare la dose alle necessità - variabili - del paziente (dose efficace minima 25 mg/die, massima 500mg/die) b) disidratazione per dose eccessiva o perdita liquidi paziente (caldo, febbre, diarrea, ecc.) c) inadeguato monitoraggio creatinina e elettroliti
- 2) **ACE inibitori:** a) non raggiungere la dose piena o la massima tollerata (non ottenendo quindi il massimo effetto di riduzione mortalità/morbilità) b) sottodosaggio per ipotensione asintomatica (in assenza sintomi si può raggiungere PAS 90 mmHg) c) sottodosaggio per iniziale lieve peggioramento creatininemia (lievi aumenti -0,1, 0,2 mg/dl sono accettabili, anche se vanno monitorati, e spesso sono reversibili) d) non preparare il paziente alla possibile comparsa di effetti collaterali
- 3) **Antagonisti recettore angiotensina II:** vedi ACE inibitori
- 4) **Digitale:** a) dosaggi eccessivamente elevati (mediamente sufficienti 0,125mg) b) non considerare interazioni farmacologiche (introducendo o sospendendo altre terapie)
- 5) **Beta bloccanti:** a) non considerare l'opportunità di utilizzarli per ridurre mortalità e morbilità b) eccessivo timore di effetti negativi c) non attendere la completa stabilizzazione del paziente per introdurli o aumentare la dose d) incrementi di dosaggio troppo rapidi
- 6) **Spiro lattone:** a) non considerare l'opportunità di utilizzarlo per ridurre mortalità e morbilità b) eccessivo timore di effetti collaterali (ipercaliemia) se associato ad ACE inibitori
- 7) **Nitroderivati:** a) non considerare l'opportunità di utilizzo quando indicati b) non ricordare possibilità d'ipotensione c) non avvertire in anticipo il paziente dei possibili effetti collaterali

5.7.5 Cause più frequenti di inadeguata risposta alla terapia

- **scarsa compliance farmacologica**
- **comparsa di patologie concomitanti**
- **uso di farmaci aggravanti lo scompenso** (soprattutto FANS, antiaritmici- tranne amiodarone- , Ca antagonisti -tranne amlodipina e nifedipina- corticosteroidi, tricyclici, litio, carbenoxolone)

5.7.6 Appendice: Interazione dei farmaci – A. Common

Classe dei farmaci	Interazione con	Effetti
ACE Inibitori	Antiacidi Litio NSAID Spironolattone	↓ assorbimento farmaco ↑ livelli litio può peggiorare la funzione renale la somministrazione congiunta può causare elevati livelli di potassio, specialmente in anziani e pazienti con disfunzioni renali
Amiodarone	Beta Bloccanti Calcio antagonisti (diltiazem, verapamil) Digossina Chinidina Fenitoina Procainamide Teofillina Warfarin	↓ HR, conduzione del nodo AV ↓ HR, conduzione del nodo AV ↑ concentrazione Digossina; ↓ HR, conduzione del nodo AV ↑ concentrazione Chinidina ↑ concentrazione Fenitoina; ↓ concentrazione Amiodarone ↑ concentrazione Procainamide ↑ concentrazione Teofillina ↑ in INR
Beta Bloccanti	Amiodarone, diltiazem, verapamil, propafenone, sotalolo	↓ HR, conduzione del nodo AV
Digossina	Amiodarone Antiacidi Beta Bloccanti Colestiramina, Colestipol Diltiazem, Verapamil Omeprazolo Propafenone Chinidina Rifampicina Sotalolo Spironolattone	↑ concentrazione Digossina; ↓ HR conduzione del nodo AV ↓ assorbimento orale Digossina; somministrare a distanza di almeno 2 ore dall'assunzione della diossina stessa. Carvedilolo può ↑ concentrazione Digossina; ↓ HR, conduzione del nodo AV ↓ assorbimento Digossina ↑ concentrazione Digossina; ↓ HR, conduzione del nodo AV ↑ concentrazione Digossina ↑ concentrazione Digossina; ↓ HR, conduzione del nodo AV ↑ concentrazione Digossina ↓ concentrazione Digossina ↓ HR, conduzione del nodo AV ↑ concentrazione Digossina, interferisce con i dosaggi ematici della Digossina mascherando falsamente elevate concentrazioni della stessa.
Warfarin	Amiodarone, Antibiotici (incluso Bactrim e Eritromicina), Antidepressivi, Beta-Bloccanti, Cimetidina, Fluconazolo, Itraconazolo, Ketoconazolo, Lovastatina, Omeprazolo, Diabetici orali, Fenitoina, Propafenone, Chinidina, Chinina, Simvastatina, NSAID, ASA, Ticlopidina, Clopidogrel Fenobarbitale, Rifampicina, Colestiramina, Carbamazepina, Fenitoina, Spironolattone, Sucralfato	↑ INR ↑ rischio di emorragia dovuta all'alterata funzione delle piastrine ↓ INR

5.8 Follow up

5.8.1 Definizione dei ruoli e delle competenze

Punto di riferimento primario: **MMG**

Ruolo dello specialista: punto di riferimento consulenziale per approfondimento diagnostico o parere terapeutico in pazienti problematici (v. allegato) Rete di coordinamento intra-extraospedaliera con efficace comunicazione per ottimizzare l'efficacia delle prestazioni, evitando replicazioni di esami o di percorsi diagnostico-terapeutici.

5.8.2 Pazienti che necessitano di consulenza specialistica cardiologica

1. Pz dimessi dopo il primo episodio di SC
2. Pz con recente peggioramento dei sintomi
3. Pz con severa disfunzione ventricolare sinistra (FE < 30%)
4. Pz. con cardiomiopatie dilatative idiopatiche/ipertrofiche/restrittive/aritmogene del ventricolo destro
5. Pz in cui deve essere massimizzata/ottimizzata la terapia multifarmacologica
6. Pz con problemi terapeutici particolari
7. Pz con problemi aritmici (es. FA ad elevata frequenza, aritmie ventricolare complesse, ecc.)
8. Pz con inquadramento eziologico o diagnostico non ancora ben definito

5.8.3 Definizione di stabilità clinica nello scompenso

- Sintomi invariati da almeno 15 giorni in terapia ottimale
- Dosi di diuretico stabili da almeno 15 giorni
- Assenza di segni di ritenzione idrica (edemi, rantoli polmonari, ecc.)
- Assenza di ipotensione sintomatica
- Assenza di terapia diuretica o inotropica endovena

5.8.4 Compete al MMG il follow up del paziente stabile, secondo i criteri sotto-esposti.

La cadenza dei controlli clinici da parte del MMG dovrebbe essere la seguente:

All'inizio

Controllo della terapia per valutazione efficacia terapeutica con visita clinica a 15 e 30 giorni; se non soddisfacente, eventuale consulto cardiologico con ECG e/o Rx torace e successivo controllo anticipato. In caso di pazienti dimessi dopo 1° episodio di Scompenso Cardiaco è opportuno un controllo clinico presso il Centro Cardiologico di ricovero, che alla dimissione ne stabilirà i tempi.

Successivamente

Classe 1-2: visita clinica a cadenza trimestrale; ECG + esami ematochimici annuali (come per la diagnosi)
Ecocardiocolordoppler: le linee guida europee ne indicano 1 inizialmente e poi in base a necessità cliniche, ogni volta che l'informazione è utile per la gestione del paziente.

Classe 3-4: secondo necessità, ECG + esami ematochimici in rapporto allo stato clinico e alla terapia diuretica; ecocardiocolordoppler annuale, ripetere Holter in caso di comparsa e/o aggravamento aritmia.

Non esistono criteri di follow up standardizzati in letteratura internazionale. Visite cliniche frequenti consentiranno di cogliere eventuali aggravamenti, onde predisporre controlli a più breve distanza.

5.9 Fattori di instabilizzazione dello scompenso

Tali fattori devono essere riconosciuti, prevenuti e, se possibile, eliminati dal MMG e/o dal Cardiologo

1. Una delle cause più frequenti che aggravano o precipitano lo scompenso è l'infezione, quasi sempre polmonare. La febbre può essere assente per anergia dei pz. E' importante sottoporre il pz a vaccinazione antinfluenzale e antipneumococco.
2. Le aritmie sia ipercinetiche (FA ad alta risposta ventricolare e tachicardia ventricolare) sia ipocinetiche (blocchi, bradicardie) possono rendere critiche le condizioni del pz. Il più delle volte si impone il ricovero.
3. Non adesione alla terapia prescritta. Il MMG può verificare facilmente dal numero delle prescrizioni la compliance del pz. E' indispensabile la collaborazione dei parenti per verificare che il pz assuma i farmaci e si attenga alle prescrizioni comportamentali.
4. Controllo della Pressione Arteriosa; non raramente le poussée ipertensive sono causa di scompenso acuto con edema polmonare.
5. La sincope in pazienti con cardiopatia organica in scompenso ha un valore prognostico sfavorevole ed obbliga al ricovero urgente per identificare la causa, che non raramente è la tachicardia ventricolare con indicazione all'impianto del defibrillatore impiantabile.
6. Se il paziente assume betabloccanti da tempo e va incontro a peggioramento clinico è molto probabile che la causa non sia il betabloccante; evitare quindi di sospenderlo, poiché la sospensione aumenta la mortalità; modulare eventualmente la dose del diuretico e del betabloccante
7. Assunzione di farmaci potenzialmente negativi, con effetti sulla ritenzione idrosalina (cortisonici, FANS, estrogeni) antiblastici, calcioantagonisti. Gli antidepressivi triciclici meritano una sorveglianza speciale sia per l'effetto miocardiodepressivo sia per l'effetto proaritmico con induzione di tachicardia ventricolare e di morte improvvisa. Evitarli!
8. Presenza di ischemia miocardica transitoria silente o sintomatica verificabile nei casi dubbi con test da sforzo, ecostress o scintigrafia miocardica. L'ischemia acuta impone il ricovero. La rivascolarizzazione, quando possibile, migliora sia la sopravvivenza che la qualità di vita.
9. Educare il pz a controllare con costanza il peso corporeo e la diuresi. L'incremento del peso corporeo è segno di accentuazione dello scompenso con accumulo di acqua.
10. Verificare che non ci siano alterazioni della tiroide soprattutto in pazienti che assumono amiodarone; l'ipertiroidismo è causa non rara di instabilizzazione.
11. Eseguire l'emocromo per verificare la presenza di anemia. La somministrazione di ferro ed eritropoietina può migliorare lo scompenso se è presente anemia anche modesta (Hb < 12 gr.).
12. Verificare se è presente insufficienza renale (creatininemia > 2 mg): in questi pazienti le recidive di scompenso hanno decorso più grave e il recupero è più lento, il controllo della volemia e degli elettroliti può presentare dei problemi. Inoltre i trials con Aceinibitori hanno escluso pazienti con creatinina > 2.5, per cui mancano dati certi su come comportarsi
13. La presenza di BPCO comporta un aggravamento di prognosi sia per l'ipossiemia sia per le difficoltà di trattamento. Infatti questi pz non possono assumere betabloccanti, spesso non tollerano gli Aceinibitori per la tosse e d'altronde beta 2 stimolanti, indicati per la forma ostruttiva polmonare, sono controindicati nello scompenso. Inoltre questi pazienti spesso hanno infezioni polmonari con aggravamento dello scompenso.

5.10 Indicazioni al ricovero ospedaliero

- **sospetta ischemia miocardica acuta** (ricordare che l'edema polmonare acuto può esserne l'espressione anche in assenza di una chiara sintomatologia dolorosa)
- **edema polmonare che non risponde immediatamente a terapia diuretica ev** (ma vedi anche sopra)
- **scompenso refrattario anche dopo consulenza cardiologica (classe NYHA III-IV)**
- **ipotensione arteriosa sintomatica o sincope**
- **aritmie sintomatiche o minacciose (BAV, FA ad elevata RVM, TPSV, TV)**
- **oligo-anuria** (dopo aver escluso disidratazione da uso eccessivo diuretici)
- **primo episodio di scompenso in pazienti senza cardiopatia nota**
- **instabilizzazione in uno scompenso precedentemente ben controllato**
- **grave patologia extracardiaca concomitante** (polmonite, scompenso diabetico, ecc.) **che renda critiche le condizioni del paziente**
- **impossibilità di adeguata assistenza domiciliare**

5.11 Educazione pazienti e familiari

E' un aspetto assolutamente essenziale per la terapia dello scompenso. Bisogna assicurarsi, nel corso di più incontri che per paziente e familiari sia assolutamente chiaro

- la natura della sintomatologia
- l'importanza e la finalità di ciascun farmaco
- l'importanza e la finalità dei provvedimenti non farmacologici
- la possibilità di effetti negativi di altri farmaci (anche da banco)
- la necessità di discutere apertamente ogni problema, dubbio o difficoltà
- come riconoscere precocemente il peggioramento sintomatologico
- e come comportarsi in questi casi
- la necessità di controlli periodici
- la eventuale possibilità di autogestione di alcuni aspetti della terapia diuretica (solo per casi selezionati)

5.12 Legenda

ACE INIBITORE	= Inibitore enzima di conversione Angiotensina-Renina;
ASA	= Acido Acetilsalicilico;
Blocco AV	= Blocco Atrio-Ventricolare;
BNP	= Peptide Cerebrale Natriuretico;
DRG127	= Codice di ricovero ospedaliero per scompenso cardiaco acuto;
FA	= Fibrillazione Atriale;
HR	= Heart Rate= frequenza cardiaca
IMA	= Infarto Miocardio Acuto;
NSAID	= Sinonimo di FANS= Antinfiammatori non steroidei;
NYHA	= New York Heart Association (Classificazione dello scompenso cardiaco in ordine di gravità dal I a IV);
PAS	= Pressione Arteriosa Sistolica;

5.13 Bibliografia

- J. Willis Hurst M.D. *Medicine for the Practicing Physician – Second Editions*
- Forrester J.S., Waters D.D. Hospital Treatment of Congestive Heart Failure; management according to hemodynamic profile. *Am J. Med* 1978; 65:173
- Schlant R.C., Sonnenblick E.H. Pathophysiology of heart failure. In: Hurst JW, ed, *the heart*, 6th ed New York, McGraw – Hill Book Company 1986:319
- Task Force for the diagnosis and treatment of Chronic Heart Failure, European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2001; 1527-1560
- American College of Cardiology/American Heart Association task Force on Practice Guidelines. ACC/AHA Guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure. www.acc.org/clinical/guidelines/failure/hf-indez.htm
- MERIT – HF StudyGroup. Effect of Metoprolol CR/XL in chronic heart failure. Metoprolol CR/XL Randomized Interventional Trial in congestive heart failure. (MERIT- HF) *Lancet* 1999; 353:2001-2007
- Flather D.M., Yusuf S., Kober L., et al., Long-Term ACE – Inhibitor Therapy in patient with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. *Lancet* 2000; 355: 1575-1581
- Pitt B., Poole-Wilson PhA, Segal R. et al., Effect of Spirinolactone on morbidity and mortality in patient with severe heart failure. *N. Engl J. Med* 1999; 341. 709-717
- The Digitalis Investigation Study Group, The Effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N. Engl J. Med* 1997; 336: 525-533
- European Study Group on Diastolic Heart Failure. How to diagnose distolic hestrt failure. *Eur Heart J.* 1998, 19: 990-1003
- Pitt B. Poole-Wilson PhA, Segal R. et al., Effeet of Losartan compared with Captopril in patients with symptomatic heart failure: randomized trial the losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000, 355: 1582-1587
- Reise SE, Holubkov R., Edmundowicz D., McNamara DM, Zell KA, Detre KM, Feldman HM. Treatment of patients admitted to the hospital with congestive heart failure: specially-related disparities in practice patterns and outcomes. *J. Am Coll Cardiol* 1997; 30: 733-738
- Gavazzi A, Barsotti A, Bianchi A, Dei Cas L, Gronda E, Opasich C, Richieri F, Tagliareni A, Trevisani GP. Linee Guida sullo Scempenso Cardiaco. in: *Linee Guida Cliniche, Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri e Società Italiana di Cardiologia in collaborazione con Associazione Nazionale Cardiologi Extraospedalieri e Società Italiana di Cardiologia Pediatrica.* Piccin e Cepi, 1998 Piccin Nuova Libreria S.p.A., Padova;169-247.