

Corso di Formazione Specifica in Medicina Generale

**La gestione integrata dello Scompenso Cardiaco Cronico: percorsi
diagnostico-terapeutici tra Medicina Generale e Specialistica
ospedaliera**

Dott.

Medico in formazione:

Wafae Marradi

Triennio 2023-2026

INDICE

INTRODUZIONE.....	1
-------------------	---

CAPITOLO 1

1.1 EPIDEMOLOGIA.....	1
1.2 FISIOPATOLOGIA E CLASSIFICAZIONE.....	1

CAPITOLO 2

RUOLO DEL MEDICO DI MEDICINA GENERALE (MMC)

2.1 LA PREVENZIONE.....	2
2.2 LA DIAGNOSI PRECOCE.....	2
2.3 LA TERAPIA DELLO SCOMPENSO CARDIACO.....	2

CAPITOLO 3

CONTESTO E RAZIONALE

3.1 INTRODUZIONE E OBIETTIVI	
3.2 MATERIALI E METODI	

CAPITOLO 4

ANALISI DEI RISULTATI E DISCUSSIONE

CONCLUSIONI.....	10
-------------------------	-----------

BIBLIOGRAFIA.....	11
--------------------------	-----------

1.1 Introduzione

Lo Scompenso Cardiaco non costituisce la diagnosi di una singola condizione patologica ma è una sindrome clinica caratterizzata da sintomi tipici (dispnea, edemi declivi ed affaticabilità), talvolta accompagnati da segni clinici (elevata pressione venosa giugulare, rantoli polmonari ed edema periferico), causata da alterazioni cardiache strutturali e/o funzionali che determinano elevate pressioni intracardiache e/o una inadeguata portata cardiaca a riposo. Esso rappresenta

la manifestazione clinica dell'insufficienza cardiaca che si caratterizza per ritenzione idrica e/o ipoperfusione tissutale e costituisce la via finale comune di molteplici processi patologici (i più comuni sono la cardiopatia ischemica, valvolare o congenita, piuttosto che una cardiomiopatia primitiva a fenotipo ipertrofico, dilatativo o aritmogeno). La presentazione dello SC dipende dalla patologia sottostante, dai disordini cardiaci associati (ad esempio fibrillazione atriale, blocco di branca sinistra, insufficienza mitralica), dal rimodellamento cardiaco secondario alle alterazioni emodinamiche, dall'iperattivazione neuromonale e citochinica nonché dagli squilibri biomolecolari e infiammatori. Inoltre, in questo sistema fisiopatologico complesso devono essere considerati l'interazione del cuore con gli altri organi quali rene, fegato, polmone e muscolo scheletrico e l'insieme delle comorbidità che caratterizzano ogni paziente.

Vista la dimensione della patologia e la complessità della sua gestione si rende alquanto necessario l'ausilio di una cosiddetta gestione multidisciplinare. Definizione di scompenso cardiaco secondo le linee Guida ESC 2021.

Lo scompenso cardiaco infatti è una patologia cronica caratterizzata da decorso progressivo e prognosi grave la cui rilevanza epidemiologica è destinata ad aumentare. L'invecchiamento progressivo della popolazione, la ridotta mortalità nelle fasi acute della cardiopatia ischemica, l'aumento della prevalenza di condizioni cliniche predisponenti come il diabete, l'ipertensione, l'obesità sono tutte condizioni destinate a far crescere sempre di più il numero di pazienti affetti da scompenso. Considerando l'elevato carico assistenziale che questa patologia comporta, è inevitabile che gran parte dell'assistenza ai pazienti scompensati venga progressivamente spostata dall'ospedale al territorio e che il medico di medicina generale (MMG) sia sempre maggiormente coinvolto.

1.2 Epidemiologia:

Gli studi di popolazione più recenti, condotti in paesi dell'Europa occidentale, Nord America o Australia, riportano dati generali di prevalenza compresi tra l'1% e il 2%. I dati di prevalenza sulla popolazione generale di ogni singolo paese sono fortemente influenzati dalla struttura demografica dello stesso. La prevalenza aumenta infatti vertiginosamente con l'avanzare dell'età, con una percentuale inferiore a 1.5% sotto i 50 anni e superiore al 15% negli ultraottantenni. L'incidenza annuale negli stessi studi è di circa 3 casi/1000/anno nella popolazione generale, anche in questo caso con una forte differenza tra i minori di 65 anni, la fascia 65-85 anni (8.8 casi/1000/anno) e gli ultra 85enni (11.6 casi/1000/anno). I dati di uno studio di popolazione italiano del 2006, rappresentativo di 6 regioni, per un campione di oltre 5 milioni di soggetti, non si discostano da queste cifre (prevalenza globale: 1,2%; prevalenza nella popolazione oltre 65 anni di età: 5%). Uno studio più recente (2013) ha utilizzato i dati di oltre 800 medici di medicina generale, uniformemente distribuiti nel territorio italiano, per un campione di oltre un milione di soggetti di età maggiore di 14 anni. La prevalenza globale è risultata 1,25% e l'incidenza 1.99 casi/1000/anno.

Sia prevalenza che incidenza di SC sono lievemente più elevati nella popolazione maschile rispetto a quella femminile (dato generale: 1.8% vs 1.6%). Si riscontrano differenze anche in base al fenotipo clinico dell'IC. L'HFpEF è più frequente in soggetti anziani, di sesso femminile, affetti da molteplici comorbidità cardiache (ipertensione arteriosa, fibrillazione atriale, diabete mellito) e non cardiache (insufficienza renale cronica, anemia, broncopneumopatia cronica ostruttiva, ipotiroidismo). Al contrario l'HFrEF mantiene una maggiore prevalenza in soggetti di sesso maschile e mediamente più giovani, ed è spesso conseguenza di una patologia ischemica pregressa.

L'ospedalizzazione d'altro canto rappresenta un evento cardine nella storia clinica della malattia, caratterizzato da un elevato tasso di mortalità (7% a 30 giorni; 24% a un anno) e di riospedalizzazione (18% a 30 giorni; 46% a un anno), oltre a rappresentare la maggiore fonte di spesa per la cura di questi pazienti. Il registro prospettico multicentrico IN-HF

con 61 centri distribuiti su tutto il territorio nazionale offre uno sguardo interessante sulla realtà italiana. La somma del dato di mortalità durante il ricovero indice (6.2%) e di quello nell'immediato post-dimissione (2.1%), rendono conto della mortalità totale a 30 giorni dal ricovero dell'8.3%. Le riospedalizzazioni a 30 giorni (6.2% del totale di dimessi vivi) sono gravate da una mortalità più elevata rispetto al ricovero indice (10.6%), e sono prevalentemente dovute a cause cardiovascolari (91%), in particolare a recidiva di SC (60%)

1.3 Fisiopatologia e Classificazione: Le recenti linee guida (LG) della Società Europea di Cardiologia (ESC) ripropongono la classificazione dello scompenso cardiaco basata sul valore di frazione di eiezione del ventricolo sinistro (FEVS) introdotta nel 2016 dalle precedenti LG europee (2), seppur con minime modifiche dal risvolto principalmente pratico. Si distingue, infatti, tra SC a "FEVS ridotta", "lievemente ridotta" (e non FEVS intermedia) e "FEVS preservata". Inoltre, rispetto alle precedenti LG, SC con "FEVS ridotta" include anche i pazienti con FEVS uguale (e non solo inferiore) a 40%.

La nuova definizione universale di SC contempla un'ulteriore categoria rispetto alle LG, definita come "SC con FEVS migliorata" (HFimpEF), comprensiva di quei casi che si presentano inizialmente con $FEVS \leq 40\%$, ma che durante il follow-up migliorano la loro funzione di pompa di almeno 10 punti percentuali raggiungendo così un valore di $FEVS > 40\%$. La frazione di eiezione (FE), cioè la percentuale del volume telediastolico di sangue che viene espulso in una contrazione, viene abitualmente impiegata quale parametro per la classificazione dello SC, distinguendo tra scompenso a FE ridotta (HFrEF, $\leq 40\%$), lievemente ridotta (HFmrEF, $40 < FE \leq 50\%$) e preservata (HFpEF, $FE > 50\%$). Questa classificazione presenta però dei limiti, poiché da un lato non rappresenta la dinamicità di questa sindrome, durante la cui storia naturale la FE può subire variazioni, dall'altro non riflette direttamente il grado di disfunzione ventricolare poiché pazienti con FE preservata possono avere una severa riduzione della portata cardiaca mediata da un'importante disfunzione diastolica. Tuttavia, è riconosciuta una diversa patogenesi alla base di HFrEF e HFpEF, con meccanismi di adattamento cellulare e molecolare, progressione di malattia e risvolti terapeutici sostanzialmente differenti.

Con questa nuova definizione viene accentuata la natura transitoria ed evolutiva della FEVS, che in una porzione significativa (variabile dal 26 al 46% a seconda degli studi) di pazienti disfunzionanti tende non raramente ad una completa normalizzazione.

Vengono quindi proposte dagli autori della nuova definizione di SC le seguenti quattro classificazioni:

- SC con FEVS ridotta (heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF): FEVS fino al 40%;
- SC con FEVS lievemente ridotta (HF with mildly reduced EF, HFmrEF): FEVS del 41-49%;
- SC con FEVS conservata (HF with preserved EF, HFpEF): FEVS di almeno 50%;
- SC con FEVS migliorata (HFimpEF): SC con una FEVS di base $\leq 40\%$ ed un aumento di almeno 10 punti % (con raggiungimento di FEVS $>40\%$) ad una valutazione successiva.

Inoltre, la definizione universale di SC trova nella praticità clinica il suo punto di forza ed in base al recente position paper dell'AHA/ACC/HFSA, gli stadi asintomatici di malattia sono considerati a rischio di SC (stadio A) e pre-SC (stadio B). Gli stadi C e D rappresentano invece, rispettivamente, lo SC sintomatico e lo SC avanzato. Gli interventi terapeutici in ciascuna fase mirano a modificare i fattori di rischio (stadio A), a trattare il rischio e la malattia cardiaca strutturale per prevenire lo SC sintomatico (stadio B) e a ridurre i sintomi, la morbilità e la mortalità negli stadi C e D. Dal punto di vista clinico, è fondamentale distinguere tra SC acuto e cronico. Per SC acuto si intende la rapida o graduale insorgenza di sintomi e/o segni di SC, tale da indurre il paziente a richiedere aiuto urgente al 112 o a dirigersi in Pronto Soccorso, con conseguente eventuale ricovero ospedaliero non programmato. Lo SC acuto, infatti, rappresenta una delle cause primarie di ospedalizzazione nei pazienti di età > 65 anni ed associata ad elevato tasso di mortalità e riospedalizzazione. Lo SC cronico, invece, rappresenta una condizione di ridotta funzione cardiaca evolutiva nel tempo, con fasi di cronicità, relativa stabilità clinica e, generalmente, lenta progressione. Di nuovo, in considerazione della dinamicità dei pazienti con SC, è importante sottolineare come nel tempo si possa passare da una forma acuta ad una cronica e viceversa, con ripercussioni prognostiche conseguenti soprattutto alle eventuali ospedalizzazioni che derivano da un'instabilizzazione clinica acuta. Da tenere presente che lo SC acuto può essere di nuova insorgenza (de novo HF) o manifestarsi come riacutizzazione di uno stato cronico di malattia (worsening HF).

Rispetto ai pazienti worsening, i pazienti de novo presentano solitamente una maggiore mortalità intraospedaliera, ma una minore mortalità post-dimissione, associata a una minor incidenza di riospedalizzazioni. La severità del quadro clinico, la traiettoria intraospedaliera e l'evoluzione della fase vulnerabile sono determinati dalla complessa interazione tra i fattori precipitanti il quadro clinico (triggers), il substrato cardiaco sottostante e le comorbidità del paziente, che ricoprono un ruolo fondamentale nel determinare la prognosi clinica a breve e lungo termine.

Diversi studi dunque hanno esaminato il contributo dei fattori eziologici allo sviluppo di SC, essendo questa sindrome il risultato di differenti processi patologici che alterano la funzione cardiaca. Individuare precocemente l'eziologia della disfunzione cardiaca sottostante è di estrema importanza ai fini diagnostici e terapeutici, in quanto la giusta scelta del trattamento permette di indirizzare al meglio la prognosi a lungo termine. Nella maggior parte dei casi, lo SC è dovuto a disfunzione miocardica sistolica o diastolica, ma anche malattie valvolari, pericardiche o endocardiche, nonché disturbi del ritmo e/o della conduzione cardiaca possono causare o contribuire allo sviluppo di SC. Oltre a fattori causali l'SC, la presenza di comorbidità cardiache (ipertensione arteriosa, malattia coronarica, malattia ischemica periferica e cerebrovascolare, aritmie, cardiopatia valvolare) e non cardiache (respiratorie, endocrinologiche, metaboliche, ematopoietiche) è di frequente riscontro in questa patologia ed è generalmente associata ad un impatto negativo sui sintomi, qualità di vita e prognosi, sia nell'HFrEF che nell'HFpEF.

In merito alle comorbidità cardiache, nei paesi occidentali, giocano un ruolo chiave l'ipertensione arteriosa (IA) e la cardiopatia ischemica (coronary artery disease, CAD)

La CAD rappresenta l'eziologia più frequente della patologia del miocardio, essendo la causa scatenante nel 60-70% circa dei pazienti con SC. Un ruolo fondamentale nella definizione della corretta eziologia dello SC associato a CAD è ricoperto dalla coronarografia, la cui fattibilità è a volte limitata dall'età avanzata dei pazienti, dal suo costo ed anche dalla ridotta efficacia terapeutica. In una popolazione principalmente anziana come quella con SC, lesioni coronariche significative sono presenti nel 60-70% dei casi, ma per accertare l'eziologia ischemica serve che le lesioni anatomiche siano correlate ad anomalie della cinesi segmentaria, ad anomalie della perfusione miocardica o a disfunzione valvolare su base ischemica. Il ricorso sistematico alla coronarografia o

anche della TAC coronarica potrebbe portare, inoltre, ad una sovrastima della eziologia ischemica .

Tra le comorbidità non cardiache, il diabete mellito riporta una prevalenza in continuo aumento nei pazienti con SC. Nel Framingham Heart Study, l'incremento è stato pari al 20% per decade. L'associazione di diabete mellito ed aterosclerosi accentua sinergicamente la gravità dello SC, inoltre l'aterosclerosi è responsabile fino al 60% di tutte le morti correlate al diabete . In alcuni casi, l'eziologia dello SC è sconosciuta e viene pertanto classificata soltanto da una descrizione fisiopatologica quale cardiomiopatia dilatativa, ipertrofica o restrittiva . È possibile affermare, dunque, che nella eziologia dello SC spesso coesistono molteplici cause, e diverse comorbidità cardiache o extra cardiache, che hanno un ruolo nella patogenesi della sindrome e/o funzionano come fattore di perpetuazione .

Oltre a fattori causali l'SC, la presenza di comorbidità cardiache (ipertensione arteriosa, malattia coronarica, malattia ischemica periferica e cerebrovascolare, aritmie, cardiopatia valvolare) e non cardiache (respiratorie, endocrinologiche, metaboliche, ematopoietiche) è di frequente riscontro in questa patologia ed è generalmente associata ad un impatto negativo sui sintomi, qualità di vita e prognosi, sia nell'HFrEF che nell'HFpEF .

Gli studi epidemiologici osservazionali longitudinali mostrano trend apparentemente discordanti tra HFpEF e HFrEF. Ad un costante incremento della prevalenza nella popolazione generale e a un numero assoluto di pazienti affetti sempre crescente, si accompagna una riduzione dell'incidenza sia in termini assoluti che per classi di età. Il dato aggregato nasconde due traiettorie divergenti. Per quanto riguarda HFrEF, i progressi terapeutici degli ultimi decenni sia nella cura che nella prevenzione della cardiopatia ischemica, sia nella prevenzione del rimodellamento ventricolare, possono spiegare almeno in parte una ridotta incidenza dei casi e una presentazione più tardiva della disfunzione ventricolare. L'avanzamento nella terapia (successo di nuovi classi farmacologiche, utilizzo più diffuso di defibrillatori) e la minor frequenza di morte cardiaca improvvisa spiegano invece una prolungata sopravvivenza della popolazione (maggiore durata di malattia). Per quanto riguarda l'HFpEF, invece, l'invecchiamento generale della popolazione, l'elevata diffusione delle condizioni predisponenti (obesità, fibrillazione atriale e diabete), oltre a una maggiore consapevolezza diagnostica

(maggiore conoscenza e utilizzo esteso dei biomarkers), spiegano l'incremento di nuove diagnosi (aumentata incidenza) a fronte di una sopravvivenza invariata (durata di malattia invariata). L'HFpEF infatti è una sindrome clinica frequente nei pazienti di età avanzata per cui, l'incidenza della malattia è in costante aumento a causa dell'invecchiamento della popolazione e del crescente incremento di patologie come il diabete, l'ipertensione, l'obesità, l'insufficienza renale cronica. È una patologia multifattoriale, con differenti aspetti fenotipici, che hanno in comune la disfunzione diastolica del ventricolo sinistro ed è la causa del 50% circa dei ricoveri ospedalieri per scompenso cardiaco nel mondo occidentale. A parte la frazione di eiezione, sono quattro gli aspetti più importanti che differenziano l'HFpEF dall'HFrEF:

- 1) l'incidenza più elevata nel sesso femminile;
 - 2) le molteplici cause fisiopatologiche scatenanti, nell'HFrEF la causa più frequente è la cardiopatia ischemica;
 - 3) la mortalità non cardiovascolare (CV), a differenza dell'HFrEF gravata da prevalente mortalità CV;
 - 4) il beneficio alquanto deludente dei farmaci che modulano i sistemi neuro-ormonali.
- Pertanto, a causa della elevata complessità di questa sindrome, per lunghi anni il trattamento farmacologico dell'HFpEF è stato il più grande “unmet medical need” della comunità scientifica e non solo CV. Il risultato di queste traiettorie divergenti è un sostanziale aumento della proporzione i pazienti con HFpEF sul totale dei casi di SC, con una sostanziale diminuzione dei casi di HFrEF. Questo trend è in atto da parecchi decenni, come già chiaro da un confronto tra i pazienti ricoverati in un singolo centro (Mayo Clinic Hospitals, Olmsted County, Minnesota) nell'arco di 15 anni (1987 – 2001) . Nei tre quinquenni successivi la proporzione di casi di HFpEF sul totale cresceva dal 38%, al 47% e infine al 54%. Negli ultimi anni, vari documenti di consenso hanno delineato le diverse modalità applicabili alla fenotipizzazione del paziente affetto da HFpHF. Ciò sottolinea come l'approccio terapeutico “one size fits all” non sia adatto ai pazienti con HFpEF, ma sia necessaria una strategia terapeutica personalizzata attraverso l'identificazione dei fenotipi clinici della malattia. I valori sierici dei biomarcatori, per esempio, consentono di identificare sottogruppi di pazienti in cui può prevalere la fibrosi miocardica, l'infiammazione, o il danno cardio-metabolico. Integrando questi

biomarcatori con i parametri fisiopatologici, clinici, elettrocardiografici ed ecocardiografici, si possono delineare strategie terapeutiche differenti a seconda del paziente che dobbiamo trattare. La sfida futura sarà quella di cercare di adattare una strategia adeguata di trattamento, specifica per il fenotipo dominante della malattia nel singolo paziente. Sono già in fase di studio modalità di fenotipizzazione della malattia guidate da algoritmi matematici/statistici, meglio nota col termine “machine learning”, in cui la cluster analysis proposta per la prima volta da Shah nel 2015 e rappresentare uno dei primi tentativi per guidare il trattamento di questa complessa sindrome. Lo SC si associa perciò non solo a macroscopiche alterazioni strutturali ed emodinamiche, ma anche bio-metaboliche. Nei pazienti con scompenso, è stato osservato uno stato pro infiammatorio cronico mediato da aumentati livelli ematici di citochine e chemochine (TNF α , IL1, IL6, IL10, MPO, iNOS) e sostenuto da processi patologici come ischemia miocardica, disfunzione endoteliale ed aumentato stress ossidativo. Queste citochine contribuiscono alla progressione della disfunzione ventricolare favorendo il rimodellamento cardiaco, la fibrosi, l'apoptosi dei miocardiociti e l'alterazione del microcircolo. In caso di ridotta contrattilità cardiaca, un'aumentata risposta neuro-ormonale, tramite l'incremento delle resistenze vascolari periferiche e una maggiore ritenzione idrosalina a livello renale, permette un'adeguata perfusione sistemica e un aumentato precarico, massimizzando così la gittata cardiaca. Questo accade tramite:

- l'attivazione del sistema nervoso simpatico;
- l'attivazione dell'asse renina-angiotensina-aldosterone (RAAS);
- la secrezione di ormone antidiuretico (ADH);

L'aumento della frequenza cardiaca, sia essa dovuta all'attivazione ortosimpatica o a tachiaritmie (come la fibrillazione atriale), diminuisce sia il tempo di riempimento diastolico (riducendo quindi il VTD) che la perfusione coronarica e aumenta il consumo miocardico di ossigeno, inducendo ischemia. Per queste ragioni un pilastro della terapia farmacologica dell'HFrEF è rappresentato dai beta-bloccanti (3). L'effetto compensativo dell'attivazione del sistema RAAS è efficace nel mantenere la portata cardiaca nel breve termine tramite aumentata vasocostrizione (aumentato postcarico) e ritenzione idrosalina (aumentato precarico). Tuttavia, l'attivazione cronica di questo sistema neuro-ormonale nello SC sottopone il cuore ad un sovraccarico pressorio e volumetrico con progressiva

disfunzione. Per questo l'inibizione del sistema RAAS è un ulteriore cardine della terapia dello scompenso. La terapia con inibitori del RAAS (ACE inibitori, sartani e antagonisti dell'aldosterone) ha dimostrato beneficio nei pazienti con scompenso cardiaco in termini di riduzione della mortalità e delle ospedalizzazioni .

Nello SC, la distensione delle camere cardiache provoca il rilascio di peptidi natriuretici (PN) atriale (ANP) e ventricolare (BNP) con effetto di provocare escrezione idrosalina e vasodilatazione periferica contrastando il sistema RAAS. Il BNP (ed il suo precursore, l'NT-proBNP) in particolare tende ad essere secreto principalmente in condizioni patologiche di aumentato stiramento ventricolare e si è dimostrato correlare con la severità dello scompenso. L'associazione sacubitril/ valsartan magnifica l'effetto di inibizione sul RAAS andando a sommare all'effetto del sartano l'azione dell'inibitore della neprilisina, enzima degradante i PN .

Lo SC presenta anche delle ripercussioni sistemiche, in particolare a livello renale, epatico e muscolo-scheletrico. L'insufficienza renale cronica e lo SC cronico spesso coesistono e condividono i medesimi fattori di rischio (diabete, ipertensione, dislipidemia), alimentando circoli viziosi che tendono a far progredire la disfunzione di entrambi gli organi con peggioramento della prognosi: la disfunzione renale peggiora la ritenzione idrosalina ed allo stesso tempo l'aumentato stress ossidativo nello SC favorisce la fibrosi e l'avanzamento della malattia renale cronica. Anche la malattia epatica spesso coesiste nel paziente con SC, poiché diverse eziologie possono causare entrambe le sindromi (abuso di alcol, droghe, infiammazione, infezioni), ma anche a causa di interazioni cardio-epatiche: si distinguono l'epatopatia congestizia, dovuta all'aumento della pressione venosa centrale, e l'insufficienza epatica acuta, la quale può presentarsi non solo nello shock cardiogeno, ma anche nello SC cronico tramite la combinazione di congestione ed ipoperfusione sistemica. La ridotta tolleranza all'esercizio fisico è spiegata invece dalla combinazione di fattori emodinamici legati alla ridotta contrattilità cardiaca (diminuzione della portata cardiaca, attivazione neurormonale ed aumento delle pressioni di riempimento) ed al diminuito consumo di ossigeno da parte del muscolo scheletrico, dovuto ad alterata vasodilatazione periferica, sarcopenia e disfunzione mitocondriale, nello SC. (2022_SIC_ScompensoCardiaco)

Comorbidità L'anemia e la carenza marziale sono comorbidità prevalenti nello

scompenso, in particolare nei pazienti anziani con insufficienza renale cronica o in trattamento con anticoagulanti od antiaggreganti, con impatto prognostico negativo, essendo associate ad aumentata mortalità, rischio di ospedalizzazione e ridotta tolleranza allo sforzo. La supplementazione marziale endovenosa, indipendentemente dal grado di anemia, è raccomandata nel trattamento dello scompenso per migliorare la capacità funzionale dei pazienti. Il diabete mellito non rappresenta esclusivamente un fattore di rischio per lo sviluppo di cardiopatia ischemica, ma induce disfunzione endoteliale, stress ossidativo e fibrosi miocardica, potenziando il circolo vizioso alla base dello scompenso cardiaco. Questa stretta relazione è ulteriormente confermata dall'introduzione nella strategia terapeutica dello scompenso dei SGLT2 inibitori, farmaci nati come antidiabetici, che recentemente si sono dimostrati efficaci per il trattamento dello scompenso cardiaco a frazione d'eiezione ridotta. Il loro meccanismo d'azione sul cuore si discosta dall'inibizione neuro-ormonale e rimane ancora da chiarire, tuttavia questa classe di farmaci, con documentata efficacia su mortalità e ospedalizzazioni per scompenso cardiaco, promette di svolgere un'azione complementare e additiva rispetto ai RAAS inibitori. Infine, nei pazienti con SC e insufficienza renale cronica, particolare attenzione va rivolta alle oscillazioni della funzionalità renale, laddove la terapia con farmaci anti-neurormonali, e in particolare gli antagonizzanti il sistema renina angiotensina aldosterone (ARNI, ACE inibitori, MRA), può provocare un peggioramento dell'insufficienza renale. Viceversa, la ridotta funzione renale spesso preclude l'ottimizzazione della terapia medica per lo SC e favorisce la comparsa di resistenza al diuretico. In effetti già nelle fasi iniziali e asintomatiche dello SC, la disfunzione cardiaca innesca l'attivazione di meccanismi di compenso quali il sistema nervoso simpatico (SNS) e RAAS, al fine di mantenere un'adeguata perfusione tissutale mediante aumento della gittata cardiaca (GC) e vasocostrizione periferica. Il compenso è però solamente iniziale, poiché l'esposizione cronica ai vari neuro-ormoni, quali noradrenalina, renina, ang-II, aldosterone, arginina-vasopressina (AVP) ed endotelina-1 (ET1), produce effetti deleteri, tra cui eccessiva vasocostrizione, disfunzione endoteliale, ritenzione di acqua e sodio e induzione di uno stato procoagulante, infiammatorio e proliferativo. L'insieme delle alterazioni descritte causa un rimodellamento caratterizzato da assottigliamento delle pareti e dilatazione delle camere cardiache che acquisiscono un aspetto globoso,

contraddistinto da una riduzione della capacità contrattile. Inoltre, l'aumentato fabbisogno energetico, soprattutto in caso di ridotto apporto di ossigeno, può favorire l'insorgenza di aritmie, ischemia miocardica o morte improvvisa. Oltre a quelli citati, nella fisiopatologia dello SC sono però coinvolti altri sistemi con ruoli "protettivi", antagonisti ai precedenti. Si tratta dei PN, di alcune prostaglandine, dell'NO e del sistema dopaminergico che favoriscono la vasodilatazione e la natriuresi, e inibiscono il rimodellamento cardiaco descritto (22) (Polonia, J. & Goncalves, F. R. The historical evolution of knowledge of the involvement of neurohormonal systems in the pathophysiology and treatment of heart failure. Rev Port Cardiol (Engl Ed). 2019, Vol. 38, 883-895).

Se per quanto riguarda lo HFrEF è ampiamente riconosciuto l'importante ruolo fisiopatologico dell'attivazione neuro-ormonale ed è stata dimostrata l'efficacia del 38 C2 trattamento di neuro-modulazione, negli altri fenotipi di SC cronico e nello SC acuto questi aspetti devono essere ulteriormente chiariti. D'altro canto l'antagonismo dei recettori β -adrenergici con β -bloccanti rappresenta il principale trattamento per inibire il SNS e bloccare il legame della noradrenalina e dell'epinefrina ai β -adrenocettori ed è attualmente considerato un elemento fondamentale della terapia farmacologica per tutti i pazienti con HFrEF. In contrasto con i benefici nella riduzione della morbilità e mortalità del trattamento con β -bloccanti in pazienti con HFrEF, non esiste alcun consensus sull'effetto del SNS o dell'utilizzo di β -bloccanti in pazienti con HFpEF. Invece, alcune analisi retrospettive di studi clinici indicano che i pazienti con HFmrEF potrebbero trarre beneficio dagli stessi trattamenti raccomandati per lo HfrEF. Nello SC si verifica anche l'attivazione del RAAS, più tardiva rispetto a quella del SNS, determina a lungo termine effetti deleteri, tra cui ritenzione renale di acqua e sodio, vasocostrizione periferica e alterazioni cellulari quali ipertrofia e fibrosi a carico del cuore, dei reni e del sistema vascolare. Un altro effetto del RAAS, mediante azione dell'ACE, è l'inattivazione della bradichinina, un peptide vasodilatatore. Inoltre, l'ang-II, mediante legame ai recettori AT1 R è il principale responsabile, insieme ai livelli di potassio, della stimolazione e della produzione di aldosterone dalla zona glomerulosa della corteccia surrenalica. L'aldosterone a sua volta determina un aumentato riassorbimento di sodio e acqua da parte del tubulo distale e stimola l'apparato iuxtaglomerulare renale a rilasciare renina.

Analogamente all'ang- II, l'aldosterone fornisce un supporto a breve termine alla circolazione favorendo il riassorbimento del sodio in cambio del potassio nei segmenti distali del nefrone. Inoltre, l'aldosterone provoca disfunzione dei barocettori e inibizione dell'uptake di noradrenalina, alimentando il circolo vizioso dell'attivazione neuro-ormonale nello SC. L'ang-II stimola anche il centro della sete situato nell'ipotalamo, determinando un rilascio non-osmotico di AVP. Gli ACEi riducono la quantità di ang-II disponibile mediante inibizione della sua C2 43 sintesi dall'ang-I. La riduzione dei livelli circolanti di Ang-II porta a riduzione delle resistenze vascolari e dei valori di pressione arteriosa sistolica, riduzione del pre- e del post-carico, e miglioramento della compliance e contrattilità ventricolare. Inoltre, a livello renale gli ACEi aumentano l'escrezione di sodio e acqua, riducono lo sviluppo di microalbuminuria e rallentano pertanto la progressione verso l'insufficienza renale terminale. Inoltre, gli ACEi riducono la disregolazione dei barocettori e inibiscono la degradazione di bradichinina con successivo aumento dell'NO e di alcune prostaglandine, con effetto vasodilatatore, antitrombotico e antiaterogeno. L'aumento della bradichinina, tuttavia, è implicata nello sviluppo di tosse stizzosa (uno dei principali effetti collaterali degli ACEi) oltre che di rash cutaneo, ipotensione e angioedema. (22) (2022_SIC_Volume_ScompensoCardiaco)

2 Il Ruolo del Medico di Medicina Generale (MMG)

Lo SC é spesso la risultante di una gestione non ottimale del rischio cardiovascolare globale, dei singoli fattori di rischio e dei danni cardiaci correlati ai fattori di rischio. Il medico di medicina generale ha la responsabilità di svolgere un importante compito di prevenzione identificando i pazienti a rischio di sviluppare lo scompenso, attraverso un'accurata e mirata anamnesi e valutando attentamente i sintomi e segni che possono farne sospettare la presenza, attivando tempestivamente il percorso diagnostico – terapeutico, e coordinando le attività previste da un appropriato percorso di cura. Le organizzazioni avanzate della medicina territoriale rendono possibile e praticabile una totale presa in carico di questi pazienti, integrando l'attività di MMG e Infermieri con quella delle locali unità operative di Cardiologia. D'altro canto, la gestione domiciliare dei complessi problemi assistenziali, soprattutto per i pazienti più compromessi, con più comorbidità e/o con presenza di fragilità, rappresenta una vera criticità per il MMG che si trova quasi sempre solo nel decidere cosa e come fare per le oggettive difficoltà a mettere in

pratica una condivisione integrata e multiprofessionale di questi pazienti.

Il ruolo del Medico di Medicina Generale si articola dunque come segue:

- Individua i soggetti a rischio di disfunzione ventricolare sinistra asintomatica
- Esegue la diagnosi precoce di SC (setting acuzie/riacutizzazione) e avvia il paziente al percorso più idoneo (Consensus Scompenso FVG 2017)
- Prende in carico i pazienti con SC cronico oligosintomatico a basso rischio (setting cronicità) e ne verifica la stabilità clinica
- Contribuisce, insieme agli specialisti, al percorso di follow-up del paziente con SC cronico oligosintomatico a rischio medio ed elevato (setting cronicità)
- Si avvale del Distretto nella gestione del paziente con SC in tutti i setting assistenziali
- Gestisce a domicilio, in collaborazione con lo specialista e l'ADI, i pazienti con SC avanzato terminale.

Le attività di cui sopra possono essere garantite nelle diverse articolazioni organizzative della Medicina Generale (Centri di Assistenza Primaria, Medicina di Gruppo Integrata, Aggregazioni Funzionali Territoriali). Il Distretto all'arrivo di una segnalazione di continuità assistenziale, da qualsiasi setting di cura (ricovero, ambulatoriale, ...) il personale del Distretto avvisa il MMG e con lui stabilisce i bisogni del paziente, il piano d'intervento e contribuisce a sostenere il programma di dimissione.

La gestione dello SC si articola praticamente in interventi terapeutici specifici per ogni stadio integrandola con la classificazione NYHA:

- Stadio A (rischio): l'obiettivo di questo stadio è modificare i fattori di rischio cardiovascolari, come ipertensione, diabete e dislipidemia, attraverso interventi sullo stile di vita e terapie farmacologiche mirate.
- Stadio B (pre-SC): l'obiettivo è trattare le patologie cardiache strutturali (es. valvulopatie, cardiopatia ischemica) per prevenire lo sviluppo dello SC sintomatico, con trattamento farmacologico.
- Stadio C (SC sintomatico): l'obiettivo è ridurre i sintomi, la morbidità e la mortalità attraverso la terapia medica ottimizzata basata su linee guida (GDMT).
- Stadio D (SC avanzato): l'obiettivo è gestire intensivamente i sintomi, supportare con cure palliative e considerare le opzioni terapeutiche avanzate come l'assistenza ventricolare

meccanica (VAD) o il trapianto cardiaco.

La classificazione NYHA, ampiamente utilizzata negli stadi C e D, fornisce una valutazione soggettiva dei sintomi e della limitazione funzionale del paziente, contribuendo a guidare le decisioni terapeutiche:

- Classe NYHA I: nessuna limitazione dell'attività fisica
- Classe NYHA II: lieve limitazione dell'attività fisica
- Classe NYHA III: marcata limitazione dell'attività fisica
- Classe NYHA IV: incapacità di svolgere qualsiasi attività fisica senza sintomi. Sintomi presenti anche a riposo. (23) (pdta_scompenso_firmato_giugno_2026_regione Lazio)

2.1 La prevenzione:

In primo luogo, identificare precocemente i soggetti a rischio potenziale di sviluppare scompenso cardiaco ed applicare in questi strategie di prevenzione primaria potrebbe essere sufficiente a modificare radicalmente la storia naturale individuale di malattia, non solo ritardandone l'esordio, ma anche riducendone l'incidenza. Nei pazienti con alterazioni strutturali a livello cardiaco e/o vascolare, che non hanno ancora manifestato i sintomi clinici tipici della malattia (stadio A e B), dovrebbero essere sistematicamente applicati modelli personalizzati di intervento preventivo basato su una articolata integrazione di misure educazionali volte alla correzione dello stile di vita ed alla prevenzione dello sviluppo dei fattori di rischio cardiovascolare, ma anche interventi farmacologici terapeutici volti al controllo degli stessi fattori di rischio cardiovascolare, tra soprattutto cui ipertensione arteriosa, obesità, dislipidemia e diabete mellito. Tali interventi, sia farmacologici che non farmacologici, hanno un costo decisamente più sostenibile rispetto a quelli che si devono necessariamente applicare nelle fasi avanzate della malattia (stadio C e D), che comportano frequenti interventi medici, ospedalizzazioni ripetute ed adozione di interventi terapeutici molto più costosi (rivascolarizzazione percutanea o chirurgica, impianto di pacemaker o defibrillatori, dialisi, sistemi di assistenza meccanica ventricolare o trapianto cardiaco). Al tempo stesso, gli interventi preventivi tempestivamente introdotti possono determinare un risultato notevolmente maggiore rispetto a quelli applicati nelle fasi successive. In altre parole, mentre nelle prime fasi è ancora possibile avere come obiettivo terapeutico la “prevenzione dello sviluppo” della malattia, nelle fasi successive l'unico obiettivo terapeutico perseguibile è il “rallentamento della progressione” della malattia, sebbene per i motivi illustrati precedentemente,

tale intervento sia destinato quasi inevitabilmente a fallire e comunque a contrastare solo relativamente il drammatico impatto della malattia sulla qualità di vita dei pazienti. In secondo luogo, l'opportunità di accuratezza diagnostica e strumentale nei pazienti affetti da scompenso è oggi notevolmente migliorata, consentendo di identificare precocemente i soggetti a rischio potenziale di sviluppare scompenso cardiaco fin dalle prime fasi di malattia, prima ancora della comparsa della sintomatologia clinica e spesso prima ancora della comparsa delle alterazioni strutturali e funzionali che si realizzano a livello cardiaco e vascolare (stadio A e B). Ciò è reso possibile attraverso l'uso integrato di diverse tecniche di imaging cardiovascolare, (ad esempio, analisi dello strain longitudinale del ventricolo sinistro, ecocardiografia 3D, RM cardiaca), e di indagini di laboratorio di livello avanzato (ad esempio, dosaggio dei biomarcatori plasmatici, tra cui soprattutto i livelli dei peptidi natriuretici BNP e NT-pro-BNP, l'analisi dei polimorfismi genetici, l'analisi del metabolismo integrato dei farmaci). (24)

(DOCUMENTO SIPREC 2020 Scompenso cardiaco: dalla prevenzione al management dell'evoluzione clinica)

2.2 La diagnosi precoce:

L'uso dei biomarcatori gioca un ruolo cardine nella diagnosi precoce dello SC.

In effetti l'analisi di biomarcatori quali il frammento N-terminale del propeptide natriuretico di tipo B (NT-proBNP) che, come evidenziato nelle linee guida dello scompenso cardiaco della Società Europea di Cardiologia, è indicatore di stress cardiaco e svolge un ruolo chiave nella diagnosi precoce di HF, a vantaggio sia degli specialisti che dei non specialisti. (25) (Bayes-Genis A, Docherty KF, Petrie MC, et al. Practical algorithms for early diagnosis of heart failure and heart stress using NT-proBNP: a clinical consensus statement from the Heart Failure Association of the ESC. Eur J Heart Fail 2023;25:1891-8. <https://doi.org/10.1002/ejhf.3036>)

Il BNP dunque è utile per la diagnosi, la valutazione del rischio e la prognosi nello SC. Sebbene non sia raccomandato per guidare la titolazione del trattamento, la sua riduzione in risposta alla terapia è un indicatore di buona prognosi.

1. diagnosi: la misurazione ambulatoriale di BNP fornisce un valore diagnostico incrementale quando la causa della dispnea non è chiara. In ambito di emergenza, esso è più utile per escludere lo SC che per confermarla. Aumentati livelli possono essere associati a varie cause cardiache e

non cardiache.

2. stratificazione del rischio: livelli più elevati di BNP sono associati a un rischio maggiore di esiti avversi, fornendo un valore prognostico incrementale rispetto agli approcci standard di valutazione del rischio cardiovascolare.

3. prognosi: i livelli pre-dimissione sono forti predittori del rischio di morte o riammissione ospedaliera per SC. La riduzione dei livelli con la GDMT è associata a migliori risultati a lungo termine. PDTA scompenso cardiaco

2.3 Terapia dello Scompenso cardiaco

L'evolversi delle conoscenze e il consensuale perfezionamento di procedure diagnostiche e terapeutiche specifiche hanno sensibilmente modificato la prognosi di gran parte delle malattie cardiovascolari, riducendo la mortalità in acuto e migliorandone la sopravvivenza a lungo termine. In conseguenza di ciò, lo scompenso cardiaco (SC), evoluzione cronica comune di molteplici patologie cardiovascolari, ha assunto una dimensione epidemiologica sempre più rilevante nella popolazione generale.

Sebbene la farmacopea dello SC disponga di terapie farmacologiche e non farmacologiche consolidate e di comprovata efficacia, il numero di ospedalizzazioni in costante aumento ha reso necessario ridefinire questa sindrome complessa ed eterogenea con conseguente e sostanziale variazione dell'approccio diagnostico, terapeutico e gestionale.

La recente nuova definizione universale di SC, che sintetizza i modelli concettuali precedentemente adottati in un nuovo lessico universalmente condiviso, è stato il primo atto di un cambiamento di approccio successivamente ulteriormente concretizzatosi nella stesura delle linee guida ESC del 2021.

Definito come sindrome clinica con sintomi e/o segni causati da una anomalia strutturale e/o funzionale del cuore, supportata da livelli elevati di peptidi natriuretici e/o dall'evidenza obiettiva di congestione polmonare o sistemica, lo SC è stato ulteriormente classificato in funzione del valore della frazione di eiezione del ventricolo sinistro (FE) in SC a FE ridotta (FE fino al 40%), SC con FE lievemente ridotta (FE del 41-49%), SC con FE conservata (FE di almeno 50%) e SC con FE migliorata (aumento di almeno 10 punti da una FE iniziale $\leq 40\%$ con

una seconda determinazione di una FE >40%).

L'approccio farmacologico allo SC, fino ad epoca recente è stato sostanzialmente verticale con l'implementazione della terapia prevista secondo una modalità a step successivi che prevedeva la progressiva titolazione di betabloccanti, inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) e diuretici.

In questa revisione generale, alla luce della nuova definizione di SC e con le acquisizioni dei nuovi studi, oltre all'introduzione di nuove classi di farmaci, ovvero gli inibitori del recettore dell'angiotensina e della neprilisina (ARNI) e gli inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2i), l'approccio terapeutico raccomandato dalle linee guida ESC del 2021 diventa orizzontale con l'introduzione in terapia di tutte e 4 le categorie di farmaci approvati, contemporaneamente. È una strategia farmacologica composita upfront, che può ulteriormente essere ottimizzata in funzione del fenotipo clinico specifico del paziente e della presentazione clinica di esordio.

Quali sono quindi i protagonisti che si collocano attualmente in prima linea nell'approccio farmacologico dello SC? Suddividendoli in base alle caratteristiche del meccanismo di azione, possiamo schematicamente identificare 4 gruppi cardine: il gruppo inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACEi) – inibitori del recettore 1 dell'angiotensina (ARBs, detti anche sartani) – ARNI, i betabloccanti, gli antagonisti dei recettori dei mineralcorticoidi (MRAs o antialdosteronici) e gli SGLT2i o gliflozine.

Il primo gruppo è rappresentato da farmaci storici, gli ACEi e gli ARBs, e da farmaci più recenti, gli ARNI. Gli ACEi sono stati la prima classe di farmaci ad impatto favorevole sulla prognosi del paziente con SC, dimostrando di essere in grado di ridurre mortalità e morbidità oltre che migliorare la sintomatologia. Sono attualmente raccomandati in classe IA in tutti i pazienti con SC, salvo controindicazioni o intolleranza. Sempre in questo primo gruppo si collocano gli ARB, il cui ruolo si è modificato negli ultimi anni, contestualmente allo sviluppo dei nuovi farmaci e dei nuovi approcci per lo SC. Attualmente essi sono raccomandati come prima scelta esclusivamente nei pazienti che non possono assumere ACEi o ARNI. Infine, con un meccanismo di azione associabile ai precedenti, in questo primo gruppo di farmaci per lo SC

collochiamo gli ARNI, che agiscono nella modulazione combinata di due dei principali meccanismi coinvolti nella fisiopatologia dello SC: l'attivazione del RAAS e la ridotta sensibilità al sistema dei peptidi natriuretici. Gli ARNI sfruttano il duplice effetto inibitorio derivante dall'associazione del sacubitril, inibitore della neprilisina (una metallopeptidasi responsabile di parte della degradazione dei peptidi natriuretici), con il valsartan, ben definito antagonista del RAAS. Questa associazione farmacologica ha dimostrato di essere estremamente efficace sia nella riduzione di mortalità e morbilità nello SC a funzione ridotta che nel miglioramento dei sintomi. L'utilizzo di sacubitril-valsartan è raccomandato infatti in sostituzione di ACEi o ARBs in tutti pazienti con SC a ridotta FE che restano sintomatici nonostante terapia medica ottimale; in riferimento alle recenti linee guida, peraltro, il farmaco può essere considerato anche come terapia di attacco in pazienti naive.

Il secondo gruppo di farmaci è rappresentato dai betabloccanti, anch'essi farmaci storici che, agli albori, sono stati spesso oggetto di controverse valutazioni in quanto la loro azione depressiva sulla contrattilità miocardica ne rendeva poco razionale l'uso in corso di SC. Oggi è ormai ampiamente dimostrato il loro impatto favorevole sulla storia naturale dello SC, in termini di miglioramento dei sintomi e riduzione di morbilità e mortalità. La terapia betabloccante è raccomandata in tutti i pazienti con SC a FE ridotta che siano clinicamente stabili, introdotta a basso dosaggio da titolare gradualmente fino alla massima dose tollerata.

Il terzo gruppo è rappresentato dagli MRAs, farmaci che bloccano il recettore che lega l'aldosterone. Attualmente disponibili sono il canrenone (metabolita attivo), lo spironolattone (profarmaco che viene poi degradato in metaboliti attivi fra cui il principale è il canrenone), il canrenoato di potassio (forma salificata del canrenone) e l'eplerenone. L'uso degli MRAs è raccomandato in tutti i pazienti con SC in aggiunta ad ACEi e betabloccanti, per la dimostrata capacità di migliorare i sintomi e di ridurre mortalità e ospedalizzazioni.

Infine, il gruppo degli SGLT2i o gliflozine, dapaglifozin ed empaglifozin: sono farmaci di recente introduzione il cui meccanismo d'azione è essenzialmente la inibizione del co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2, che si traduce in una inibizione del riassorbimento renale di glucosio a livello del tubulo prossimale con conseguente incremento dell'escrezione sia di sodio che di glucosio. Questa azione determina una riduzione del volume intravascolare e del

contenuto di sodio nella tonaca muscolare dei vasi arteriosi. Inizialmente concepiti come farmaci per il trattamento dell'iperglicemia nei pazienti con diabete mellito di tipo 2, hanno dimostrato nei pazienti diabetici un miglioramento degli esiti renali ma anche una inattesa e significativa riduzione della incidenza di SC. Questo dato ha indotto la ricerca clinica a verificare la loro azione sullo SC sia in pazienti diabetici che non diabetici e gli studi hanno successivamente dimostrato con robuste evidenze la loro efficacia, in termini di riduzione di mortalità e morbidità per SC, indipendentemente dalla presenza o meno di diabete. Gli SGLT2i quindi rappresentano un nuovo paradigma di cura e nelle ultime linee guida sono raccomandati in tutti i pazienti con SC a FE ridotta in aggiunta alla terapia medica ottimale.

Nel nuovo approccio terapeutico, farmaci raccomandati in classe II, quali ivabradina, digossina e idralazina/isosorbide dinitrato sono da considerarsi solo in pazienti selezionati in caso di persistenza dei sintomi nonostante terapia farmacologica ottimale e/o, se indicato, supporto con device.

I diuretici infine, rappresentano il presidio più efficace nel migliorare l'emodinamica e la clinica dei pazienti con segni e sintomi di congestione. Il goal della terapia diuretica è di raggiungere e mantenere uno stato di euvolemia con la minore dose di farmaco efficace.

Quale quindi l'approccio farmacologico globale indicato dalle linee guida per lo SC? In funzione della classificazione sulla base della FE, possiamo schematicamente sintetizzare:

A) SC con FE ridotta: la terapia farmacologica in questa classe di pazienti è condivisa e indiscussa; si avvale dell'associazione di quattro gruppi di farmaci di comprovata validità nella riduzione di mortalità cardiovascolare e tasso di ospedalizzazioni.

B) SC con FE lievemente ridotta: in questa classe di pazienti viene sostanzialmente riproposta la terapia per SC a FE ridotta, sebbene con grado di raccomandazione più basso e più basso livello di evidenza.

C) SC con FE conservata: lo SC con FE conservata è definito dalla presenza di sintomi e segni di SC con una FE >50% in assenza di precedenti riscontri di FE ridotta o di anomalie strutturali e/o funzionali, con presenza di disfunzione diastolica/incremento delle pressioni di riempimento

ventricolare e incremento dei peptidi natriuretici. Questa entità clinica comprende un ampio spettro di condizioni patologiche a varia eziopatogenesi; in tal senso nelle ultime linee guida assume un ruolo sostanziale l'identificazione e il trattamento terapeutico della patologia cardiaca sottostante con relativi fattori di rischio e delle comorbidità coesistenti.

Merita una menzione a parte l'intenso dibattito scaturito nella comunità scientifica in seguito ai risultati preliminari dello studio Emperor-Preserved, che ha dimostrato l'efficacia di una gliflozina, l'empaglifozin, quale farmaco "disease modifying" in pazienti con SC a FE conservata. Di acquisizione successiva infine i dati derivanti dallo studio DELIVER, in cui sempre una gliflozina, dapaglifozin, si è dimostrata efficace nella riduzione del rischio di morte cardiovascolare e del peggioramento dello SC, sia in pazienti con SC con FE conservata che in pazienti con SC con FE lievemente ridotta.

D) SC con FE migliorata: in questa categoria di pazienti è raccomandata la prosecuzione della terapia in atto per lo SC a FE ridotta; assume un ruolo rilevante il monitoraggio clinico e strumentale.

In conclusione, il nuovo approccio farmacologico per lo SC prevede una terapia composta determinata dall'integrazione di farmaci di storica validità terapeutica con nuovi farmaci il cui utilizzo è fortemente supportato dai recenti grandi trials clinici;

l'approccio farmacologico, fino ad epoca recente sostanzialmente verticale, diventa orizzontale, ovvero si avvale di una terapia farmacologica composta upfront, individualizzata per paziente secondo presentazione clinica di esordio e finalizzata a ridurre la mortalità, ridurre le ospedalizzazioni ricorrenti e migliorare lo stato clinico, la capacità funzionale e la qualità di vita dei pazienti affetti da SC. (26) (Toscana medica marzo 2023)

Tabella *** L'obiettivo della terapia farmacologica moderna non è più solo il sollievo dai sintomi, ma il cambiamento della storia naturale della malattia, agendo sul rimodellamento cardiaco e riducendo drasticamente la mortalità cardiovascolare e le ospedalizzazioni.

1. ARNI (Angiotensin Receptor-Neprilysin Inhibitor) – *Sacubitril/Valsartan*

Sostituisce gli ACE-inibitori o i Sartani come prima linea o dopo ottimizzazione.

- **Meccanismo:** Sacubitril inibisce la neprilisina (aumentando i peptidi natriuretici benefici), mentre Valsartan blocca il recettore dell'angiotensina II.
- **Ruolo del MMG:** Monitoraggio della pressione arteriosa e della funzione renale. È fondamentale ricordare il periodo di *wash-out* di 36 ore se si passa da un ACE-inibitore.

2. Beta-bloccanti (*Bisoprololo, Carvedilolo, Metoprololo succinato, Nebivololo*)

- **Meccanismo:** Contrastano l'iperattività del sistema nervoso simpatico, riducendo la frequenza cardiaca e il consumo di ossigeno del miocardio.
- **Ruolo del MMG:** Fondamentale nella fase di titolazione "Start Low, Go Slow". Il medico deve stabilizzare il paziente prima di ogni aumento del dosaggio, controllando che non vi sia bradicardia eccessiva o segni di congestione.

3. MRA (Antagonisti dei Recettori dei Mineralcorticoidi) – *Spironolattone, Eplerenone*

- **Meccanismo:** Bloccano gli effetti dell'aldosterone, riducendo la fibrosi miocardica e la ritenzione di sodio.
- **Ruolo del MMG:** È il pilastro che richiede più attenzione per il rischio di **iperkaliemia** e peggioramento della funzione renale, specialmente nel paziente anziano e fragile del territorio.

4. SGLT2i (Inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio 2) – *Dapagliflozin, Empagliflozin*

La vera rivoluzione delle linee guida 2021.

- **Meccanismo:** Nati come antidiabetici, agiscono attraverso la diuresi osmotica e il miglioramento del metabolismo energetico cardiaco. Hanno dimostrato benefici straordinari indipendentemente dalla presenza di diabete.
- **Ruolo del MMG:** Facilità di prescrizione (dose unica fissa) e basso rischio di ipotensione, rendendoli ideali per la gestione domiciliare. **** Tabella

Tabella

Farmaco	Beneficio Principale	Monitoraggio MMG
ARNI	↓ Mortalità, ↓ Rimodellamento	PA, Funzione renale, Potassio
Beta-bloccanti	↓ Morte improvvisa	Frequenza Cardiaca, Congestione
MRA	↓ Fibrosi, ↓ Ospedalizzazioni	Potassio (K+) , Creatinina
SGLT2i	↓ Ospedalizzazioni, Protezione Renale	Funzione renale (stabile)

3. CONTESTO E RAZIONALE

3.1 Introduzione e obiettivi

Nell'intento di inquadrare la situazione dei pazienti affetti da scompenso cardiaco all'interno dell'ambulatorio di medicina generale e comprendere il livello di coinvolgimento richiesto al medico di famiglia nella loro gestione nel setting ambulatoriale ed in collaborazione sia con il territorio che con lo specialista ospedaliero.

3.2 Materiali e metodi

La raccolta dei dati è avvenuta tramite la somministrazione di un questionario a pazienti con diagnosi più o meno definita di pazienti con scompenso cardiaco ed a pazienti post dimissione ospedaliera ed in base a dati estratti dai gestionali di 2

studi di medicina generale con un numero rappresentativo di pazienti. L'obiettivo del questionario è la valutazione delle persone a rischio ed avviare il processo di diagnosi come da indicazione NICE da una parte, dall'altra parte valutare la qualità della vita dei pazienti post-dimissione ospedaliera al fine di seguirli nel percorso di ottimizzazione della terapia e di prevenzione delle complicanze in stretta collaborazione con lo specialista cardiologo.

Per la raccolta dati negli ambulatori, designati per semplicità come MED1 e MED2, sono stati utilizzati rispettivamente il programma Millewin e MilleWin-Utilità. Da ciascun Medico di Medicina Generale (MMG) è stata estratta una lista di pazienti che presentavano le diagnosi di scompenso cardiaco e di insufficienza cardiaca. In MED1 sono stati individuati 40 pazienti, di cui 4 sono stati esclusi per insufficienza dei dati raccolti, e ulteriori 6 pazienti sono stati esclusi per mancanza di dati recenti. In MED2 sono stati individuati 15 pazienti con diagnosi di insufficienza cardiaca, di cui 6 esclusi per mancanza di dati recenti. Si è considerato "mancanza

di dati recenti" la mancanza di dati in archivio relativi a esami di laboratorio e/o registrazioni di accesso in studio e/o prescrizione di farmaci successivi al 31.12.2025. Sono stati raccolti dati relativi a età, sesso, ultimo valore di BNP, presenza di Dispnea, Ortopnea, Affaticamento, Necessità di riduzione delle attività quotidiane, Edema periferico, Variazioni del peso corporeo, Tosse persistente, Variazioni del ritmo cardiaco, Capogiri o svenimenti (Episodi Sincopali), presenza di malattia renale cronica e, se disponibile, l'ultimo valore di FE del ventricolo sx tramite ecocardiografia.

- Strumenti di valutazione: Utilizzo delle indicazioni NICE per la diagnosi e di scale validate (es. Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire) per la qualità della vita.

	MED1 (40)	MED2 (N15)	Totale (N55)
Sesso			
Femmine	19	6	25
Maschi	21	9	30
Età≥75 anni	35	11	46
Diagnosi accertata di insufficienza cardiaca	34	13	47

4. Analisi dei Risultati e Discussione

Lo scompenso cardiaco rappresenta una delle principali cause di ospedalizzazione e richiede un modello assistenziale integrato tra ospedale e territorio. La fase acuta, gestita prevalentemente in ambito ospedaliero, necessita di diagnosi rapide e precise, stabilizzazione clinica e definizione del profilo di rischio.

Le sfide terapeutiche includono la corretta combinazione tra farmaci tradizionali (ACE-inibitori, betabloccanti, diuretici) e nuove terapie come ARNI, SGLT2-inibitori e modulatori del ferro. Nell'ambito della gestione del paziente cronico emergono criticità legate ad appropriatezza, aderenza e continuità assistenziale, soprattutto nei casi complessi con pluripatologie. Una corretta appropriatezza diagnostica consente di personalizzare gli interventi, mentre l'ottimizzazione terapeutica richiede monitoraggio costante e collaborazione tra cardiologi, MMG e strutture territoriali per ridurre riacutizzazioni e ricoveri.

Un'efficace sinergia tra i diversi livelli di cura permette di ottimizzare gli esiti, migliorare la qualità di vita e ridurre l'impatto dello scompenso cardiaco sul sistema sanitario.

- **Ottimizzazione della terapia:** Analisi della titolazione dei farmaci "pilastro" (ARNI, Beta-bloccanti, MRA, SGLT2i).
- **Monitoraggio:** Risultati sulla frequenza dei controlli (ogni 6 mesi) e sulla gestione delle complicanze.
- **Percorsi di fine vita:** Quando attivare le cure palliative nello scompenso avanzato (NYHA III-IV).
- Il percorso di cura del paziente affetto da Scompenso Cardiaco Il Percorso Integrato di cura del paziente affetto da SC si concretizza garantendo le specifiche attività comprese in diversi setting assistenziali, che vengono schematicamente suddivisi in:
 1. setting della prevenzione
 2. setting della cronicità oligosintomatica
 3. setting dell'acuzie
 4. setting dello SC avanzato terminale
- 5. setting della palliazione Setting della Prevenzione La prevenzione è finalizzata a prevenire il danno d'organo (stadio B) nei soggetti a rischio e/o evoluzione verso la fase sintomatica (stadio C).

Gli ambulatori dello SC sono presenti sia in ambito ospedaliero che territoriale. Sono coordinati da un cardiologo che possiede una competenza specifica nel campo dello SC, coadiuvato da infermieri dedicati. Lavorano in stretto contatto con i MMG, con i distretti e ricevono anche i pazienti in di missione dalle Cardiologie o da altri reparti (ad esempio, Medicina interna, Geriatria). Quelli ospedalieri sono collocati in ospedali in cui sono presenti reparti di Cardiologia, UTIC, Laboratori di ecocardiografia, di emodinamica, di elettrofisiologia. Sono rivolti sia a pazienti stabilizzati che con SC instabile o di nuova insorgenza. Rispetto a quello territoriale, l'ambulatorio ospedaliero assicura il completamento dell'iter diagnostico-terapeutico del paziente con l'esecuzione di procedure cardiologiche anche di tipo interventistico e/o cardochirurgico), per cui risulta particolarmente competente ed efficace nella gestione del paziente con SC acuto e/o avanzato.

MEDICO DI MEDICINA GENERALE Alla dimissione, il reparto ospedaliero, dopo una prima visita ambulatoriale programmata a breve, affida al MMG il paziente per la presa in carico sanitaria, facendogli pervenire la documentazione del proprio assistito fondamentale per una migliore cura del paziente. A questo punto, il MMG gioca un ruolo centrale nella gestione complessiva della malattia e non solo perché rappresenta la figura di riferimento per il paziente scompensato nella gestione della cronicità e della fase acuta. Infatti, a seconda dello stadio della malattia e dei bisogni specifici del paziente, al MMG spettano diversi compiti, quali quello:

- dell'educazione sanitaria e dell'attivazione e gestione dell'assistenza domiciliare (aspetti questi da attuare in stretto contatto con personale infermieristico dedicato);
- di applicare le Linee Guida e, conseguentemente, di migliorare e stabilizzare l'efficacia ed efficienza clinica (che significa anche aderenza alle misure relative allo stile di vita e al regime terapeutico da parte dei pazienti);
- di prevenire le riacutizzazioni;
- di riconoscere e trattare precocemente le complicanze;
- di richiedere la consulenza specialistica differenziando ed individuando i soggetti a basso e alto rischio, aspetto fondamentale anche per un ricorso oculato al ricovero ospedaliero;
- di attivare una rapida ospedalizzazione attraverso la rete di collaborazione territorio-ospedale standardizzata.

5. Conclusioni

I pazienti affetti da SC costituiscono un importante e continuo problema sanitario. La prevalenza dello SC globalmente è in aumento e questo è legato all'andamento epidemiologico dell'HFpEF la cui prevalenza sta aumentando a causa dell'invecchiamento della popolazione e quindi dell'aumento conseguente della prevalenza di comorbidità tipiche dell'anziano quali il diabete mellito, l'ipertensione arteriosa e l'insufficienza renale. Per quanto riguarda la prognosi a medio-lungo termine, se un miglioramento è stato osservato nei pazienti HFrEF grazie ai risultati favorevoli di diversi studi su farmaci e dispositivi, non sono stati osservati cambiamenti sostanziali nei pazienti HFpEF, anche se l'evoluzione di questi pazienti è generalmente più favorevole e nuovi farmaci efficaci nel raggiungimento di endpoint compositi di mortalità e riospedalizzazione sono finalmente di recente entrati nell'armamentario anche di questi pazienti.

Non di minor importanza la gestione dei sintomi "sfumati" nel paziente anziano e fragile.

La continuità assistenziale è elemento fondamentale per una corretta gestione dello scompenso cardiaco (SC), malattia cronica con riacutizzazioni più o meno frequenti, che richiede assistenza continua con livelli di complessità differenziati in tutto l'arco della sua evoluzione. Per superare l'insufficiente comunicazione tra l'ospedale e il medico di medicina generale (MMG), la maggiore criticità nella continuità assistenziale al paziente con SC, è auspicabile che gli ambulatori dedicati organizzino congiuntamente con i MMG del territorio afferente, iniziative di confronto e formazione su indicatori e dati assistenziali rilevati localmente, per rivedere percorsi e risultati. Ruolo primario del MMG è la gestione autonoma dei pazienti clinicamente stabili, con controlli periodici focalizzati sul coinvolgimento attivo del paziente, il costante adeguamento della terapia in termini di tipo e dosaggio di farmaci, la verifica della stabilità clinica e l'identificazione precoce di peggioramento della malattia e delle sue cause. Il miglioramento tecnologico potrà essere di supporto al raggiungimento di adeguate forme di comunicazione nel follow-up ambulatoriale, che dovranno comunque prevedere per i pazienti affidati/riaffidati al medico curante informazioni esaurienti con le caratteristiche qualitative della lettera di dimissione. La sistematizzazione delle esperienze di collaborazione adattate alle realtà locali sarà obiettivo chiave delle attività della rete degli ambulatori dedicati nei prossimi anni.

(La gestione integrata fra ambulatorio scompenso e cure primarie per la personalizzazione del follow-up nel paziente con scompenso cardiaco)

Modello assistenziale basato su una rete "Ospedale-Territorio" che consenta l'integrazione tra cure primarie, prestazioni specialistiche e prestazioni erogate da centri ospedalieri. In particolare il piano intende definire il percorso assistenziale del paziente con scompenso cardiaco in tutte le sue fasi: - - - dalla presa in carico da parte delle strutture territoriali, attraverso il Medico di Medicina Generale, supportato dagli specialisti e dagli altri operatori sanitari delle strutture distrettuali nella fase di ricovero presso strutture ospedaliere di riferimento, per la diagnosi ed il trattamento della malattia e delle eventuali riacutizzazioni alla fase di riabilitazione funzionale da effettuarsi preferibilmente a domicilio del paziente attraverso i servizi distrettuali nelle forme di

ospedalizzazione domiciliare o assistenza domiciliare integrata.

Gli obiettivi prioritari sono la prevenzione, il miglioramento della prognosi, della capacità funzionale, della qualità della vita, e la riduzione delle ospedalizzazioni e dei costi di gestione dei pazienti con SC attraverso: - La Dipartimentalizzazione funzionale; - - - L'adozione di linee guida diagnostico-terapeutiche comuni su tutto il territorio regionale Il follow-up personalizzato in relazione alla situazione clinica del paziente che preveda una collaborazione flessibile tra servizi specialistici e territoriali in relazione alle diverse fasi della malattia L'educazione dei pazienti e dei familiari (o dei cosiddetti care givers), compresa la capacità di autogestione di alcuni aspetti della terapia, ed il riconoscimento di segni e sintomi di in stabilizzazione Il costante inquadramento del paziente all'interno della rete, che consentirà la più appropriata gestione diagnostico-terapeutica con ottimizzazione di esiti clinici e riduzione dei costi gestionali in relazione al variare dello stato della patologia.

(PIANO REGIONALE PER L'ASSISTENZA AL PAZIENTE CON SCOMPENSO CARDIACO" Asp Cosenza)