Applicabilità delle linee guida sullo scompenso cardiaco.

R. Nardi, C. Mariani
Medicina Interna – AUSL di Bologna – Ospedale "G. Dossetti", Bazzano

Lo scompenso cardiaco nella popolazione reale

Lo scompenso cardiaco (SC), vera e propria "epidemia del XXI secolo, costituisce una "sindrome clinica tipica dell'età avanzata", con un'età media dei pazienti di 74 anni [1-3], tanto da essere stato definito "sindrome cardio-geriatrica" [4]. La prevalenza dello SC riguarda l'1% delle persone di età tra 50-59 anni e il 9% di quelle tra 80-89 anni [5, 6]. Secondo il Framingham Heart Study la prevalenza dello SC cronico sale da 8 casi di scompenso su 1000 soggetti con età tra 50 e 59 anni, a 66 casi su 1000 soggetti tra 80 e 89 anni [7]. Circa il 35% degli scompensati subisce almeno un ricovero l'anno e l'80% degli uomini e il 65% delle donne muore entro 6 anni [8]. Secondo i dati italiani dell'ILSA [9], confermati dal CHF Italian Study [10], la prevalenza dello SC da circa il 5% in soggetti tra 65-69 anni raggiunge oltre il 12% negli ultraottantenni. I risultati dello studio TEMISTOCLE indicano che nei pazienti con SC l'incidenza di re-ospedalizzazione nei sei mesi successivi alla dimissione è di circa il 45% [11]. Lo SC nei pazienti ricoverati in Medicina Interna è più frequentemente associato a comorbilità e ad eventi intercorrenti, che rendono il trattamento più complesso e il paziente più suscettibile di instabilizzazione [15]. Gli internisti trattano più frequentemente i pazienti anziani con scompenso cardiaco non-acuto associato a comorbilità e limitazioni funzionali rispetto ai cardiologi [16]. A fronte dei dati epidemiologici [12-14], l'applicabilità dei risultati dei grandi trial (RCTs) ai pazienti del "mondo reale" costituisce un problema oggettivo ("*epidemiological studies tell us a different story*") [11].

RCTs e linee guida: Solo *efficacy?*

Le caratteristiche salienti di un buon trial clinico sono efficacia, applicabilità, efficienza [17].L'efficacia valuta se, in circostanze ideali, l'intervento produce più effetti positivi che negativi, definendo la validità interna di un RCT. L'applicabilità (*effectiveness)* valuta se l'intervento analizzato è trasferibile nella pratica clinica abituale (generalizzabilità, trasferibilità), chiarendone la validità esterna. L'*efficiency* considera se gli effetti che l'intervento produce sono vantaggiosi rispetto alle risorse che utilizza (rapporto costo/beneficio). In sostanza l'applicabilità degli RCTs, su cui si basano le linee guida (LG) "evidence based", dovrebbe tener conto del "mondo reale" dei pazienti, contrassegnato da polimorbilità, complessità, politerapia e interazioni farmacologiche, caratteristiche specifiche dei pazienti ed implicazioni economiche.

Disabilità, fragilità e complessità dei pazienti

La comorbilità, intesa come presenza contemporanea di due o più malattie croniche, non esaurisce di per sé il concetto di complessità [18]. La complessità è stata definita come l'embricarsi delle influenze di due o più sistemi nello stesso individuo (ad esempio, malattie della sfera fisico-psichica, contesto sociale ed economico, farmaci). La popolazione anziana pone il problema di valutare non solamente le condizioni patologiche esplicite, spesso coesistenti nello stesso individuo, multiple, che comportano frequentemente una disabilità o una fragilità, intrinseca o manifesta, ma anche le malattie misconosciute o sottovalutate [19]. La coesistenza negli anziani di comorbilità, disabilità e fragilità rende più problematica la gestione dei pazienti [20].

Malattie concomitanti allo scompenso cardiaco

I pazienti affetti da SC presentano molte malattie coesistenti, che possono essere di per sé causa di SC e/o avere un ruolo determinante sulla progressione della malattia, mortalità, ospedalizzazioni e

risposta alla terapia, influenzando significativamente le decisioni del medico. Nell'update ESC 2005 [21] viene raccomandato di considerare sistematicamente nel management dello SC le possibili malattie interferenti [22]. Tra queste ipertensione arteriosa, cardiopatia ischemica, diabete mellito, aritmie, malattie respiratorie, disfunzione cognitiva, depressione, ictus, dislipidemia, anemia cronica, insufficienza renale, artropatie, distiroidismo [23-33] (Tab. 1). Nell'anziano ricoverato risultano più frequentemente associate allo SC il diabete (38%), le malattie croniche polmonari (33%), la fibrillazione atriale (30%), un pregresso ictus (18%) [34]. La disfunzione cognitiva nello SC sembra essere sottovalutata, con una prevalenza variabile dal 9% [22] al 35-57% dei pazienti [35, 36], con ripercussioni rilevanti sulla disabilità dei pazienti [37]. Disfunzione cognitiva e limitazione funzionale influenzano l'adesione alla terapia, l'accessibilità ai servizi, l'esecuzione di prove ergometriche e il coordinamento delle cure [38], comprese quelle palliative per pazienti terminali [39, 40].

Tab. 1: Malattie associate allo scompenso cardiaco ed implicazioni conseguenti

PATOLOGIA ASSOCIATA	**CONSEGUENZE E IMPLICAZIONI NEL MANAGEMENT DELLO SC**
Ipertensione arteriosa	Implicazioni diagnostiche e prognostiche; effetti dei farmaci sullo SC; interferenze farmacologiche
Cardiopatia ischemica	Spesso silente; deve essere sistematicamente ricercata nei soggetti a rischio CV elevato e/o con equivalenti di rischio CV
Diabete mellito (DM)	Fattore di rischio indipendente di SC, ne peggiora la prognosi; il DM di per sé è causa di cardiomiopatia; alcuni farmaci utilizzati nel DM sono controindicati nello SC; vanno considerati gli effetti dei medicamenti usati nello SC sul DM (azione diabetogena dei tiazidici)
Aritmie	Effetti proaritmogeni di molti farmaci (anche aritmici); vanno considerati i vantaggi delle procedure interventistiche vs quelle farmacologiche
BPCO e m. respiratorie	Problemi diagnostico differenziali ed di *overlap*; vanno considerati gli effetti dei medicamenti usati nello SC sulla BPCO e di quelli impiegati nella BPCO sullo SC; in alcuni casi limitazione all'uso dei beta-bloccanti
Disfunzione cognitiva	Implicazioni eziopatogenetiche e prognostiche; compliance alle cure; problemi correlati al consenso informato
Delirium	Effetti della terapia neurolettica sullo SC; compliance alla terapia
Disabilità	Accessibilità ai servizi ambulatoriali; limitazioni nella valutazione delle perfomances ergometriche
Fragilità	Aggravata dalla ospedalizzazione; aumentato rischio di cadute; complicanze a cascata
Incontinenza urinaria	Aggravata dai diuretici e dalla tosse da ACE-inibitori; gli alfa-litici possono causare ipotensione e ritenzione idrica
Ictus	Quelle legate alla disabilità; implicazioni prognostiche
Depressione	Implicazioni prognostiche; vanno considerati gli effetti dei medicamenti usati nella depressione sullo SC
Deficit sensoriali	Compliance alle cure
Dislipidemia	Implicazioni prognostiche e terapeutiche; interazioni tra farmaci, aritmie
Anemia cronica	Problemi diagnostico differenziali ed *overlap*; aggravamento dello SC ed implicazioni prognostiche; appropriato impiego delle trasfusioni e dell'eritropoietina; possibili limitazioni all'uso dell'ASA e TAO
Insufficienza renale e nefropatie (sindrome cardio-renale)	Implicazioni eziopatogenetiche, prognostiche e terapeutiche. Spesso misconosciuta e sottovalutata ("*concealed*"); limitazione all'impiego degli ACE-i-ARBs; resistenza ai diuretici; aumentato rischio di intossicazione digiltalica e di iperpotassiemia (specie con antialdosteronici); limitazione all'uso dei tiazidici se vol FG < 30 ml/min; vanno considerati gli effetti dei mdc utilizzati nella diagnostica eziopatogenetica dello SC
Malnutrizione	Sarcopenia, cachessia cardiaca e squilibri elettrolitici (fattori aggravanti lo SC), distribuzione e metabolismo dei farmaci
Etilismo	Possibile componente di cardiomiopatia alcoolica
Ipotensione ortostatica sintomatica	Limitazioni all'uso degli ACE-i e ARBs, diuretici ed associazioni tra farmaci
Arteriopatia periferica (PAD)	vanno considerati gli effetti dei medicamenti usati nella PAD (es. cilostazolo) sullo SC; non controindicazioni assolute all'uso dei beta-bloccanti; va considerata la possibile esistenza di una stenosi dell'art. renale

Obesità	Implicazioni diagnostico-differenziali e prognostiche
Artropatie	Effetti dei FANS, coxib e steroidi sullo SC; limitazione funzionale e disabilità, accessibilità ai servizi
Gotta	Evitare i FANS; considerare l'effetto peggiorativo dei diuretici; interazione allopurinolo-warfarin
Distiroidismo	Implicazioni eziopatogenetiche e terapeutiche
Epatite C	Associata a cardiomiopatia e miocardite, sensibile all'interferone, che può però avere effetto cardiodepressivo
HIV	Vanno considerati gli effetti dei farmaci sul miocardio (depressione della funzione mitocondriale della zidovudina), sulla LVEF (interferone-alfa) e sul metabolismo lipidico
Cancro	Effetti cardiotossici di antracicline, ciclofosfamide ad alte dosi, e anticorpi monoclonali (trastuzumab, recentemente approvato per le neoplasie mammarie metastatiche)

Molti di questi elementi sono stati recentemente considerati dall'ACC/AHA nella definizione degli standard assistenziali dello SC [41].

Il problema delle interferenze farmacologiche nello scompenso cardiaco

Il trattamento dello SC è sempre più complesso, finalizzato non solamente ad alleviare i sintomi e ridurre la mortalità, ma anche a curarne le condizioni predisponenti e/o causali. In più, il ricorso alla terapia farmacologia per la cure delle malattie associate comporta evidenti ripercussioni sull'evoluzione clinico-prognostica e i costi gestionali complessivi [42-49] (Tab.2).

Tab.2: Potenziali effetti di alcuni farmaci nello SC

FARMACO/I	CONSEGUENZE E IMPLICAZIONI NELLO SCOMPENSO CARDIACO
ACE inibitori-vasodilatatori-antipertensivi	Reciproche interferenze (ipotensione)
ACE inibitori-Antagonisti dei recettori dell'angiotenzina	Reciproche interferenze (insufficienza renale, iperpotassiemia): necessità di monitoraggio
alcaloidi dell'ergotamina-pergolide	Aumento norepinefrina sierica; aumento serotonina e fibrosi cardio-polmonare
amfetamine	Aumento della PA, tachicardia, aritmie
anagrelide	Aumentato inotropismo, tachicardia
antiaritmici di classe I e III	Azione inotropa negativa; effetti proaritmici
antidepressivi triciclici	Effetto ino-cronotropo negativo e batmotropo positivo; azione proaritmica
antracicline e altri antineoplastici	Azione cardiotossica
beta-bloccanti	Interferenze con calcio-antagonisti: verapamil, diltiazem, digossina (che dovrebbero essere sospesi) e amiodarone; aumentato rischio di iperpotassiemia con ARBs e ACE-inibitori
beta-2-agonisti	Effetto crono-batmotropo positivo ed ipopotassiemia con azione proaritmica
biguanidi ad alte dosi (fenformina > metformina)	Aumento del metabolismo anaerobico del glucosio e rischio di acidosi lattica
calcioantagonisti (verapamil, diltiazem, nifedipina, nisoldipina, nicardipina	Azione inotropa negativa; attivazione neuro-ormonale
carbamazepina	Effetto ino-cronotropo negativo; soppressione dell'automatismo nodale sinusale e della conduzione A-V; azione anticolinergica facilitante circuiti di rientro
carbenicillina, ureidopenicilline	Apporto di sodio
carbenoxolone	Ritenzione idrica ed ipopotassiemia
cilostazolo	Complessi ventricolari prematuri e tachicardia ventricolare da inibizione della fosfodiesterasi III
clozapina	Ipotensione posturale, tachicardia, cardiomiopatia
corticosteroidi	Ritenzione idro-salina
doxazozina	Aumentato rischio di SC
FANS	Ritenzione idro-salina; ridotta risposta ai diuretici; aumentata resistenza vascolare periferica, peggioramento della funzione renale, facilitazione all'iperpotassiemia con ACE-I e ARBs
itraconazolo, ketoconazolo	Azione inotropa negativa; interferenze farmacologiche (aumentato rischio di

	iperpotassiemia con ACE-i e ARBs; interazioni con statine)
minoxidil	Ritenzione idrica; attivazione sistema RAA
risparmiatori di potassio	Iperpotassiemia, disfunzione renale (ACE-i; ARBs; FANS); aumentata mortalità e aumento delle riospedalizzazioni nell'uso non apprpriato
statine	Evidenze basate su studi post-hoc; interferenze farmacologiche; rapporto costo/beneficio incerto
tiazolidinedioni (glitazoni)	Ritenzione idrica
warfarin	Interazioni tra farmaci (ad esempio, amiodarone, allopurinolo)

La popolazione dei grandi trials non corrisponde a quella reale

La popolazione dei grandi RCTs non corrisponde a quella reale per tre ragioni: 1) viene esclusa la popolazione di età avanzata; 2) sono considerati prevalentemente pazienti con disfunzione sistolica; 3) sono escluse condizioni di comorbilità e/o fragilità e/o di disfunzione cognitiva. Gli anziani e le donne sono nella maggior parte dei casi esclusi dagli RCTs finalizzati a valutare gli effetti dei farmaci o di altri interventi [50-53]. Da un'analisi di oltre 23.700 pazienti in diversi RCTs sullo SC, l'età media era di 62 anni e solamente il 21% era costituito da donne [54]. Nel 2000, solamente il 3.45% di 8.945 RCTs e l'1.2% di metanalisi riguardavano persone ultra-65enni [55]. Oltre all'età, tra i criteri di esclusione di molti RCTs diverse comorbilità vengono considerate come "fattori confondenti": patologie sistemiche, insufficienza renale cronica, anemia, demenza, fragilità, disabilità, eccetera [56]. Negli RCTs sullo SC raramente vengono valutate le funzioni cognitive [24], a differenza di alcuni trials sull'ipertensione, quali il SYST-EUR [57] e lo SCOPE [58]. Nella maggioranza degli RCTs riguardanti gli ACE-inibitori sono stati esclusi i pazienti con funzione sistolica conservata, con bassa pressione arteriosa sistolica e insufficienza renale. Le differenze tra RCTs e popolazione reale della comunità si rilevano anche per i beta-bloccanti [59], con un'età media negli studi più importanti di 59.8 anni e una FE media del 25.7% [60]).

Impiego inappropriato dei farmaci

ACE-inibitori

Nonostante le evidenze scientifiche, l'utilizzo di Ace inibitori (ACE-i) non è ottimale, sia per il numero dei pazienti trattati che per le dosi utilizzate [11, 61, 62]. Tra il 1998 e il 2002 solamente il 68% dei pazienti di età ≥ 65 anni, con SC, disfunzione sistolica e senza controindicazioni aveva prescritto un ACE-i e tale quota raggiungeva il 76% se si consideravano anche gli antagonisti recettoriali dell'angiotensina (ARBs) [63]. La prescrizione di ACE-i e/o ARBS paradossalmente è minore nei pazienti a più elevato rischio di esito infausto [64]. Tra i motivi della mancata prescrizione di ACE-i vengono individuati diversi fattori, quali la comorbidità (che distrae il medico dal prescrivere farmaci efficaci), la sospensione delle terapie da parte del paziente, l'incertezza derivante dal fatto che la popolazione dei grandi RCTs è diversa da quella reale, la disfunzione cognitiva. Quest'ultima, al contrario, può avvantaggiarsi, almeno inizialmente, di tale terapia nello SC [65].

Beta bloccanti

Nonostante le evidenze disponibili, la percentuale di pazienti affetti da SC e disfunzione VS trattati con beta-bloccanti appare ancora insufficiente (7.3-15.7% dei casi durante la degenza e 8.7-17.8% prescritti alla dimissione, rispettivamente, nelle divisioni di Medicina Interna e di Cardiologia [11]). L'uso dei beta bloccanti nello SC può rendersi problematico per le controindicazioni, l'instabilità clinica della sindrome, la presenza di pazienti che, in alcuni casi, peggiorano con la terapia. Il sotto-utilizzo di tali farmaci deriva da diversi elementi: età dei pazienti e comorbilità [malattie respiratorie (asma bronchiale, BPCO), arteriopatia periferica sintomatica, diabete insulino

dipendente], presenza di una funzione sistolica VS preservata, tendenza dei medici ad evitare effetti indesiderati piuttosto che migliorare la prognosi, assenza di un sistema organizzato di follow-up che consenta di titolare le dosi dopo la dimissione [66, 67]. Età avanzata, deterioramento funzionale e cognitivo costituiscono variabili indipendenti di un minor impiego di beta-bloccanti nei sopravvissuti ad infarto miocardico [68].

Antialdosteronici-risparmiatori di potassio

Un esempio paradigmatico di come non sia facile, con un approccio superficiale, semplificare i pazienti complessi è dato dal rilievo, dopo la pubblicazione dello studio RALES, di un'"esplosione" di casi d'iperpotassiemia, con aumento di ospedalizzazioni e decessi [44]. Sono state individuate diverse ragioni di tale fenomeno, quali un insufficiente monitoraggio della potassiemia nei pazienti trattati con spironolattone, l'impropria estensione del RALES a pazienti senza disfunzione VS, dosi eccessivamente elevate di spironolattone, prescrizione di farmaci concomitanti che promuovono iperkaliemia, mancato riconoscimento d'insufficienza renale, mancata valutazione di alcuni fattori di rischio predisponenti all'iperkaliemia [69]. Un aumentato rischio d'iperpotassiemia con ACE-i e/o ARBs è stato correlato ad una malattia renale cronica, allo SC, al diabete mellito, ad una deplezione di volume, all'età avanzata, all'impiego di altri farmaci [70].

SC, TAO e fibrillazione atriale

Nonostante l'indicazione certa alla terapia anticoagulante orale (TAO) nello SC con fibrillazione atriale (FA), esiste ampia documentazione del suo sottoutilizzo, con divario evidente tra prevalenza di FA nello SC e % di pazienti in TAO [71]). Questi dati sembrano riguardare particolarmente l'età avanzata [72, 73, 74, 75]. Circa 1/3 dei pazienti con FA non può assumere warfarin, altri pazienti sospendono per varie ragioni la terapia e solamente il 60% dei soggetti trattati ha un INR nel range appropriato [76]. Nel determinismo del sottoutilizzo degli anticoagulanti, anche quando indicati entrano in giuoco diversi fattori, correlati al paziente, al medico e al sistema sanitario [77].

Sulla base di questi elementi, l'AHA/ACC, definendo le misure di performance gestionali dello SC cronico, richiede di specificare di volta in volta le ragioni documentate di non adesione alle LG al momento della prescrizione della terapia [78].

SC a funzione sistolica conservata

Lo SC a unzione sistolica conservata, molto comune in età avanzata e gravato da elevate morbilità e mortalità, è stato poco studiato [79, 80]. Le raccomandazioni delle diverse LG sono basate su considerazioni di tipo fisiopatologico, piuttosto che "evidence based". Le terapie proposte sono finalizzate a perseguire due obiettivi principali: rendere reversibili le conseguenze della disfunzione diastolica (ad esempio, la congestione venosa e l'intolleranza allo sforzo) e ridurre/eliminare i fattori responsabili della disfunzione diastolica [81-82]. L' ESC [83], sottolineando la mancanza di prove, raccomandava l'impiego di beta-bloccanti e calcio-antagonisti per rallentare la FC, l'uso di diuretici per prevenire l'edema e gli ACE-i per trattare l'ipertensione arteriosa e facilitare la regressione dell'ipertrofia VS. Le LG ACC/AHA, confermate dai più recenti aggiornamenti, sottolineano l'importanza del controllo della pressione arteriosa ad un livello sotto 130/80 mm Hg), il ricorso a diuretici per alleviare la congestione, il trattamenti dell'ischemia ed il controllo della FC, senza specificare quali medicamenti utilizzare [29]. Recentemente sono stati implementati studi in pazienti anziani affetti da SC con funzione sistolica conservata [84]. Nel CHARM *preserved* il candesartan ha consentito di ottenere una discreta riduzione della mortalità cardiovascolare e delle ospedalizzazioni, senza effetti sulla mortalità complessiva [21, 85]. Lo studio SENIORS ha documentato un effetto benefico del nebivololo sull'end-point combinato di mortalità e riospedalizzazioni per cause cardio-vascolari negli anziani con SC e funzione sistolica sia conservata che compromessa, ma non sul singolo end-point mortalità [86, 87]. Nello studio SWEDIC

[88] il carvedilolo vs placebo ha migliorato la funzione diastolica in pazienti con SC diastolico. Altri trials sono in corso: lo studio MCC-135-GO1, che utilizza un farmaco per os che agisce sull'uptake del calcio dal sistema reticolo-endoplasmatico, inibendo lo scambio di potassio [89] e l'I-PRESERVE [90], finalizzato a valutare l'irbesartan vs placebo in oltre 4000 pazienti di età ≥60 anni affetti da SC con funzione sistolica conservata.

Analisi delle LG: tengono conto della polimorbilità e della politerapia?

Nell'appendice delle LG sullo scompenso cardiaco del NICE 2003 vengono considerate le comorbilità e le implicazioni correlate [91]. Le LG ESC 2005 [21] non entrano nel merito della gestione di specifici problemi legati alla comorbilità, ma viene dedicato uno specifico paragrafo ai problemi dello SC nell'anziano e riportato un elenco di farmaci da evitare nello SC (FANS, coxib, steroidi, antiaritmici di classe I, calcioantagonisti come il verapamil, diltiazem e diidropriridinici *short acting*, triciclici, litio). L'update 2005 delle LG ACC/AHA definisce alcuni aspetti di trattamento di "popolazioni speciali". Sono differenziati i maschi dalle femmine, l'origine etnica, i pazienti con SC a funzione sistolica conservata e gli anziani. Vengono affrontati i problemi correlati alle malattie concomitanti, sia di natura cardiovascolare (ipertensione arteriosa, iperlipidemia, diabete mellito, s. metabolica, malattia coronarica, aritmie sopraventricolari, eventi tromboembolici), che non (insufficienza renale, malattie polmonari, cancro, tireopatie, epatite, anemia) e ai pazienti terminali [29].
In sostanza , le LG esistenti presentano alcuni limiti, che ne condizionano l'applicabilità nella pratica clinica. Considerano i pazienti anziani e le comorbilità, ma non tengono conto di entrambe tali variabili. Non sempre viene discussa la qualità delle prove in caso di comorbilità, vengono fornite indicazioni per una singola malattia associata, ma, a parte le malattie cardio-vascolari, non sono esplicitate raccomandazioni di gestione dei pazienti con multiple malattie coesistenti. Quasi mai viene data indicazione sul tempo necessario ad ottenere benefici in relazione alla speranza di vita [92]. In nessuna LG viene fatta menzione della disfunzione cognitiva come elemento prognostico-gestionale.

Perché le LG non vengono applicate nella pratica clinica?

La produzione di LG non è di per se in grado di modificare la pratica clinica. I medici possono essere restii ad applicare le raccomandazioni fornite anche da LG di ottima qualità, ma non è facile tradurle in pratica [93]. Su tale fenomeno intervengono diversi fattori, comprendenti barriere comportamentali e limiti organizzativi: scarsa tendenza ad accettare i cambiamenti, timore di veder limitata la propria autonomia decisionale, difficoltà di accesso alle informazioni, modesta capacità di applicare criticamente al singolo paziente le nuove raccomandazioni, assenza di coordinamento interprofessionale nella gestione della malattia, inadeguatezza della struttura a fornire l'accesso a determinate procedure, insufficienti risorse economiche [94]. Mancanza di tempo, l'elevato costo dei farmaci, difficoltà con la diagnosi, bias legati alla non trasferibilità dei trials alla pratica clinica, scarsa dimestichezza con i farmaci costituiscono fattori specifici di scarsa adesione alle LG sullo SC tra i medici di medicina generale [95]. Nel progetto GAP [96] si evidenzia che gli stessi cardiologi non raggiungono il 100% dell'adesione alle LG, tendono a selezionare le indicazioni delle LG sui cui concordano, sono restii a modificare le abitudini inveterate e scettici nell'implementare nuove terapie, fanno fatica a ad accettare che il paziente è al centro del processo assistenziale. Un programma attivo d'implementazione delle LG sullo SC consente di ottenere risultati significativi sulle riospedalizzazioni [97].

Gerarchizzazione delle decisioni e selezione delle priorità: patrimonio del medico internista

Le decisioni cliniche risultano dall'integrazione tra l'esperienza del medico e l'utilizzo delle migliori evidenze scientifiche, quando disponibili. I “buoni dottori” riescono a utilizzare l’esperienza clinica e le “prove” della letteratura medica qualificata, ma nessuna di queste componenti può essere sufficiente. In molti settori della medicina si trovano numerose ed ampie “zone grigie”, dove esiste incertezza sull’efficacia di un intervento diagnostico-terapeutico e/o delle sue alternative. Ciò non può determinare la paralisi decisionale, perché la evidence based medicine richiede di fondare le decisioni cliniche sulle "migliori evidenze disponibili" e non sulle "migliori evidenze possibili". Il medico deve essere in grado di estrapolare, dal problema del paziente, la strutturazione del quesito prevalente, deve saper individuare la “*best available evidence*, deve possedere la capacità di valutazione critica della validità e trasferibilità delle informazioni (*critical appraisal*).

Conclusioni

Con l’introduzione dgli RCTs grande attenzione è stata prestata all’efficacia degli interventi e poco ci si è preoccupati della loro effettiva trasferibilità nella pratica clinica. Nel disegno degli studi i tradizionali criteri di esclusione – comorbilità e disfunzione cognitiva in particolare – dovrebbero far parte quantomeno della valutazione di sottogruppi speciali di pazienti [98]. Le LG dovrebbero poter essere applicate anche nei pazienti anziani, considerandone le specificità, quali le frequenti comorbilità, intolleranza ai farmaci e possibili interazioni farmacologiche [99]. E’ necessario implementare programmi di *disease management* che includano anche la revisione periodica della terapia, eliminando i farmaci non strettamente necessari, onde ridurre le reazioni avverse, migliorare l’adesione alle cure e il loro esito [100, 101]. La ricerca clinica dovrebbe, in sostanza, orientarsi maggiormente verso i “pazienti reali”, reclutando pazienti non solamente giovani con disfunzione sistolica esenti da altre malattie o con obiettivi di valutazione degli effetti di singoli farmaci, ma sviluppando studi finalizzati a definire le strategie ottimali di *comprehensive management* del paziente complesso.

Bibliografia

1. Hoes AW et al, Eur Heart J 1998; 19: L2-L9
2. The Task Force on Heart Failure of the European Society of Cardiology, Eur Heart J 1995; 16: 741-51
3. Rengo F et al, Ital Heart J 2004; 5 (Suppl 10): 9S-16S
4. Rich MW, J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2001; 56: M88-M96
5. Kannel WB et al, British Heart Journal 1994; 72 (Suppl.), S3-S9
6. Schocken, DD et al., JACC 1992; 20: 301
7. Ho KKL et al., JACC 1993; 22 (suppl A): 6A
8. Kannel W.B, Cardiol Clin 1989; 7 : 19
9. The Italian Longitudinal Study on Aging Working Group, Int J Epidemiol 1997; 26: 995-1002
10. Rengo F et al, for the CHF Italian Study Investigators, Arch Gerontol Geriatr 1996; 23: 201-23. 23
11. Di Lenarda A et al, Am Heart J 2003;146: e12
12. Sharpe N et al, Lancet 1998; 352 (1 Suppl):3–7
13. Cowie MR et al, Eur Heart J 1997;18:208–25
14. Senni M et al, Circulation 1998;98:2282–9
15. Nardi R et al, Eur J Int Med 1999; 10/S1: S172
16. Iori I et al, Cardiologia nella Pratica clinica, 2005, in press
17. Haynes B, BMJ 1999;319:652
18. Nardi R et al, The FADOI Emilia Romagna – Marche Medicomplex Study, in press
19. Nardi R, G. SIGG, 2005: pp 141-174
20. Fried LP et al, J Gerontol A Biol Sci Med 2004; 59 (3): 255-63
21. Swedberg K et al, European Heart Journal 2005; 26: 1115-1140
22. Braunstein JB et al, JACC 2003; 42: 1226–1233
23. Gottlieb SS et al, J. Card. Fail.2002; 8: 136-141
24. Krum H, Gilbert RE, Lancet 2003; 362: 147-58
25. Shlipak MG, Ann Intern Med 2003;138:917-924
26. Ezekowitz J et al, JACC 2004; 44:1587–92
27. Marchionni N, Roma, 28 Gennaio 2005

28. Dahlstrom U, The Eur J Heart Failure 2005, 7: 309– 316
29. Hunt SA et al, ACC/AHA 2005 www.acc.org-AHH - www.americanheart.org
30. Corsonello A et al, for the GIFA Investigators, Arch Intern Med. 2005;165: 790-795
31. Zuccalà G et al, Am. J. of Medicine 2005; 118, 496–502
32. Maggioni AP et al, J Card Fail. 2005; 11(2): 91-8
33. Rich MW, Am J Geriatr Cardiol. 2005; 14(3): 134-41
34. American Heart Association. Heart and Stroke Statistics—2003 update. Dallas, TX: American Heart Association, 2002
35. Barclay LL et al, J Am Geriatr Soc 1988; 36: 22-28
36. Zuccalà G et al, G. Gerontol 2005: 53: 269-273
37. Zuccalà G et al, J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001; 70:109-112
38. Macq J, BMJ 2005; 330: 665-666
39. Hanratty B et al, BMJ 2002; 325: 581–5
40. Opasich C et al, Ital Heart J 2004; 5 (Suppl 10): 87S-92S
41. Radford MJ et al, JACC 2005;46:1179 –207
42. Krum H et al, JACC 2002; 39/10: 1567-1573
43. Masoudi FA et al, BMJ 2003; 327: 513-514
44. Juurlink DN et al, N Engl J Med 2004; 351:543-51
45. Celene M et al, Arch Intern Med. 2004; 164:709-720
46. Ray JG et al, Arch Intern Med. 2005; 165: 62-67
47. Yan, RT et al, Ann Int Med 2005; 142: 132-145
48. Kjekshus J et al, Eur J Heart Fail. 2005; 7(6): 1059-69
49. Masoudi FA et al, Arch Intern Med. 2005;165:2069-2076
50. Heiat A et al, Arch Intern Med 2002; 162:1682-8
51. Pulignano G et al, Am Heart J. 2002; 143 (1):45-55
52. Masoudi FA et al. Am Heart J. 2003; 146:250-257
53. Rehman HU, Eur J Int Med 2005, 16: 385–386
54. Ghali JK, Am Heart J. 1999; 138 (1 Pt 1):5-8
55. Nair BR, Aust J Ageing 2002; 21:58–60
56. Pulignano G et al, Ital Heart J. 2004; Suppl 10:74S-86S
57. Staessen JA et al, Lancet 1997; 350: 757–64
58. Sever P, J Renin Angiotensin Aldosterone Syst 2002; 3**:** 61–62
59. Tavazzi L, It Heart J, 2000; 1 (S1): 1038-1042)
60. Cobelli F, Heart J, 2000, 1: 996-1002
61. McMurray J et al, Eur J Heart Fail 2001; ¾: 495-502
62. Hlatky MA, Circulation 2004; 110: 644-645
63. Masoudi FA et al, Circulation 2004; 110: 724-731
64. Lee DS et al, JAMA 2005; 294: 1240-7).
65. Zuccalà G et al, European Heart J 2005; 26: 226-233
66. Cleland JGF et al, Lancet 2002; 360:1631– 9
67. Cleland JGF et al, European J Heart Failure 2004; 6: 787– 791
68. Vitagliano G et al, JAGS 2004; 52(4): 495-501
69. McMurray JV, N Engl J Med 2004; 6: 526-8
70. Palmer BF et al, N Engl J Med 2004; 351(6):585-92
71. Urbinati S et al, G Ital Cardiol 1999; 29: 183-192
72. Samsa GP et Al, Arch Intern Med 2000; 160: 967-973
73. White RH et Al, Am J Med 1999; 106: 165-171
74. Waldo AL et al, for the NABOR Steering Committee, JACC 2005 1; 46(9):1729-36
75. Ibrahim SA, Am Heart J. 2000; 140 (2): 219-20
76. Waldo AL, Am J Cardiol 1999; 84: 698-700
77. Bungard TJet Al, Arch Intern Med 2000; 160: 41-46
78. Bonow ROet al, JACC 2005; 46/6: 1144-78)
79. Banerjee P et al, JACC 2002; 39:138-14
80. Wu EB et al, Int J Clin Pract. 2005; 59(10):1239-1246
81. Ahmed A, BMJ 2004; 328: 1114
82. Aurigemma GP et al, N Engl J Med 2004; 351: 1097-105
83. Remme WJ, Swedberg K, Eur Heart J 2001;22:1527-60. [Erratum, Eur Heart J 2001;22:2217-8]
84. Cleland JG et al, Eur J Heart Fail 1999; 1: 211–17
85. Yusuf S et al, The Lancet 2003; 362: 777-781
86. Shibata M et al, Int J Cardiol 2002; 86: 77
87. Flather M et al, Eur Heart J 2005; 26: 215-225
88. Bergstrom A et al, Eur J Heart Fail. 2004; 6 (4): 453-61

89. Zile M et al, J Card Fail 2004; 10: 193–9
90. Carson P et al, J Card Fail. 2005;11(8): 576-85
91. NICE, Clinical Guideline 5, July 2003, Developed by the National Collaborating Centre for Chronic Conditions
92. Boyd CM et al**,** JAMA, 2005; 294: 716-724
93. Walter LC, JAMA 2004; 291:2466-2470
94. Fratini M et al, Recenti Prog Med. 1999; 90 (12):643-7
95. Khunti K, et al, Eur J Heart Fail. 2002 ; 4 (6): 771-7
96. GAP: Guidelines Applied in Practice, http://www.acc.org/gap/or/oregon_gap.htm
97. Komajda M et al, Eur Heart J. 2005 16:1653-9
98. Ferrucci L et al, JAGS 2004; 52:625– 34
99. Sabbadini G et al, Ital Heart J 2004; 5 (Suppl 10): 37S-51S
100. Rich MW et al, N Engl J Med 1995;333:1190-5
101. Krumholz HM et al, JACC 2002; 39:83-9