

# La malattia renale cronica e il trattamento dello scompenso cardiaco congestizio: il ruolo del cardionefrologo

R. Rivera<sup>1</sup>, F. Floccari<sup>2</sup>, L. Di Lullo<sup>3</sup>, A. Granata<sup>4</sup>, F. Logias<sup>5</sup>, A. D'Amelio<sup>6</sup>, F. Fiorini<sup>7</sup>, V. Sala<sup>1</sup>, A. Villani<sup>8</sup>, M. Malaguti<sup>2</sup>, A. Santoboni<sup>3</sup>, M. Timio<sup>9</sup>

<sup>1</sup>Clinica Nefrologica, Ospedale San Gerardo, Monza

<sup>2</sup>U.O.C. Nefrologia e Dialisi, Ospedale San Paolo, Civitavecchia

<sup>3</sup>U.O.C. Nefrologia e Dialisi, Ospedale L. Parodi-Delfino, Colleferro

<sup>4</sup>U.O.C. Nefrologia e Dialisi, Ospedale San Giovanni di Dio, Agrigento

<sup>5</sup>U.O.C. Nefrologia e Dialisi, Ospedale San Camillo, Sorgono

<sup>6</sup>U.O.C. Nefrologia, Dialisi e Trapianto, Ospedale V. Fazzi, Lecce

<sup>7</sup>U.O.C. Nefrologia e Dialisi, Ospedale Santa Maria della Misericordia, Rovigo

<sup>8</sup>Scuola di Specializzazione in Nefrologia, Università degli Studi Tor Vergata, Roma

<sup>9</sup>Dipartimento di Nefrologia e Dialisi, Ospedale San Giovanni Battista, Foligno

## CHRONIC KIDNEY DISEASE AND CONGESTIVE HEART FAILURE MANAGEMENT: CARDIONEPHROLOGIST'S ROLE

**ABSTRACT.** Kidney is mainly involved in fluid and electrolytes homeostasis, as well as in toxins knockout. Kidney function seems to be strictly related to heart and cardiovascular asset and 'cardiorenal syndrome' is now used to identify clinical correlation between heart and kidney disease. Chronic heart failure (CHF) represent first cause of hospitalization in western countries; CHF patients often present with mild to severe chronic kidney disease (CKD). Many physiological and pathophysiological pathways are postulated to explain how CKD can affect CHF prognosis and vice-versa. cGMP and NO - cGMP axis could be involved in pathogenesis of CHF in CKD patients together with natriuretic peptides (ANP and BNP) and phosphodiesterases control.

Patients with CHF need to be treated for their chronic volume overload. First choice therapy is undoubtedly diuretic therapy, often with association between different kinds of drugs (such as thiazides and loop diuretics). Ultrafiltration extracorporeal treatments are usually indicated in those patients not responding to massive diuretic treatments and they are often employed as complementary treatment in patients with refractory CHF.

**KEY WORDS.** Chronic heart failure (CHF), Chronic kidney disease (CKD), Diuretics, Ultrafiltration



Rodolfo Rivera

## Fisiologia e fisiopatologia dell'insufficienza cardiaca in corso di malattia renale cronica

Il rene è considerato, a giusta ragione, l'organo maggiormente coinvolto nell'eliminazione di tossine e prodotti del metabolismo giocando, al contempo, un ruolo di primo piano nel mantenimento dell'omeostasi dei fluidi e dell'equilibrio acido-base. Nelle ultime due decadi, inoltre, sta emergendo sempre più lo stretto legame tra rene

e cuore, tant'è che è diventato comune l'impiego del termine Sindrome Cardio-Renale per identificare le strette correlazioni fisiopatologiche e cliniche tra i due apparati. Il deficit di funzione renale può spesso essere riconducibile ad un primitivo deficit di natura emodinamica, quasi nella stessa misura in cui l'insufficienza renale è legata ad un *primum movens* intrinsecamente nefrologico.

È ormai ben documentato come il declino della funzionalità renale, valutata in termini di declino della velocità di filtrazione glomerulare (eGFR), si accompagni ad un peggioramento dell'outcome cardiovascolare (1, 2).

A seguire verranno evidenziati i principali meccanismi fi-

siologici e fisiopatologici alla base del ruolo giocato dal rene in corso di insufficienza cardiaca con particolare riguardo alle ultime evidenze scientifiche riguardanti il ruolo del secondo messaggero guanosin monofosfato ciclico (cGMP). La rassegna continuerà e si concluderà con un *excursus* sulle strategie terapeutiche attualmente a disposizione.

### *Il ruolo del rene nel mantenimento del bilancio idro-salino*

I reni controllano il volume del compartimento intravascolare mediante una stretta regolazione dell'escrezione di sali e acqua, ricevendo circa il 25% della gittata cardiaca. In corso di insufficienza cardiaca è possibile assistere ad una riduzione della pressione oncotica plasmatica con aumento consensuale della pressione nelle vene renali, una condizione assai simile a quanto si verifica in corso di sindrome nefrosica. In corso di malattia renale cronica si assiste, inoltre, ad un'elevata prevalenza di insufficienza cardiaca, in parte mediata dall'aumentata permeabilità della membrana basale glomerulare con relativa microalbuminuria persistente (3).

La funzione di filtrazione glomerulare è, inoltre, regolata dalla pressione idrostatica intraglomerulare, controllata, a sua volta, dai livelli di pressione arteriosa sistemica e dal valore delle resistenze calcolate a livello delle arteriole afferenti ed efferenti al e dal glomerulo. La pressione di perfusione glomerulare può andare incontro a riduzione in caso di ipotensione sistemica come avviene in corso di scompenso cardiaco e malattia renale vascolare (vedi il caso della stenosi dell'arteria renale). Studi recenti hanno evidenziato come anche la pressione venosa centrale possa considerarsi come un fattore in grado di regolare il GFR ed influenzare negativamente la funzionalità renale alla stregua di quanto esercitato dal flusso ematico e dalla gittata cardiaca (4-6). Resta da stabilire come eventuali nuove terapie in grado di agire sulla pressione venosa centrale possano influenzare positivamente l'outcome nefrologico e cardiologico di pazienti affetti da scompenso cardiaco.

Un ruolo di primo piano è sicuramente giocato da fattori di tipo neuro-ormonale che possono intervenire sia con un'azione diretta sulle membrane glomerulari sia indirettamente con meccanismo di tipo emodinamico sulle resistenze vascolari intrarenali.

Dalla fisiologia renale sappiamo che il filtrato glomerulare passa dapprima attraverso il tubulo prossimale, poi lungo l'ansa di Henle, il tubulo distale per arrivare, infine, al tubulo collettore e alla pelvi renale. A livello di tubulo prossimale avviene in primo luogo il riassorbimento della quota maggiore di sodio che risente, secondariamente, dell'azione esercitata dalle cellule dell'apparato iuxta-glomerulare e della macula densa in grado di per-

cepire le variazioni della concentrazione di sodio all'interno dei tubuli renali. Un aumento della concentrazione di sodio a livello della macula densa e dell'apparato iuxta-glomerulare inibisce la secrezione di renina al contrario di quanto accade in corso di insufficienza cardiaca cronica allorché si assiste ad una diminuzione della concentrazione di sodio con conseguente aumento della secrezione di renina ed attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) (7).

Il mediatore finale della regolazione renale del sodio è, indubbiamente, il dotto collettore che si presenta fortemente influenzato dall'azione di peptidi natriuretici ed antinatriuretici (aldosterone, arginin vasopressina) (8). I peptidi natriuretici (vedi ANP e BNP) giocano un ruolo di primo piano anche a livello del tubulo distale. In corso di insufficienza cardiaca manifesta i mediatori antinatriuretici sovranano l'azione dei peptidi natriuretici con il risultato di provocare un massiccio riassorbimento di sodio e relativa formazione di edemi e congestione vascolare.

## La 'Sindrome Cardio-renale'

Considerata la stretta interdipendenza esistente tra rene e cuore è stato proposto il concetto di Sindrome Cardiorenale (SCR) (9) che può essere definita come una condizione clinica nella quale i due organi primariamente coinvolti non riescono a compensare, vicendevolmente, il deficit funzionale dell'altro portando, in ultima istanza, al collasso cardiocircolatorio. Una recente classificazione individua 5 diversi tipi di SCR in base al *primum movens* patologico (renale o cardiaco) e alle patologie scatenanti; è ovvio come spesso le diverse forme di SCR possano presentare aspetti clinici sovrapposti non consentendo un preciso inquadramento in una delle 5 forme specifiche (10-12).

I principali comuni determinanti negativi in termini di prognosi renale e cardiaca sono sicuramente rappresentati dal sistema renina-angiotensina-aldosterone, dal deficit di ossido nitrico (NO) e dall'aumento di radicali dell'ossigeno (ROS), dallo stato infiammatorio cronico (come evidenziato dagli elevati livelli di proteina C-reattiva ed omocisteina) e dall'iperattività del sistema nervoso autonomo (11).

Le strategie terapeutiche devono quindi mirare al blocco di alcuni o di tutti i fattori sopra elencati ovvero, in alternativa, cercare di favorire le vie metaboliche in grado di opporvi resistenza (come il sistema cGMP intrarenale).

### *L'asse cardiorenale e il sistema c-GMP*

Il guanosin monofosfato ciclico è il secondo messaggero dei sistemi di segnale intracellulari che utilizzano la guanilil ciclasi (GC) e convertono il guanosin trifosfato

(GTP) in cGMP (13). Al momento sono state identificate 7 sottoclassi di GC: la GC solubile (sGC) (che ha l'ossido nitrico come ligando endogeno), la GC-A (che lega l'ANP e il BNP) e la GC-B (che lega il C-type natriuretic peptide o CNP) che legano peptidi endogeni ben conosciuti, mentre le altre GC legano peptidi endogeni non ancora codificati. L'attività del cGMP si esplica soprattutto su protein chinasi, fosfodiesterasi e canali cationici cGMP dipendenti (14).

Pur avendo il secondo messaggero (cGMP) in comune, non tutte le vie metaboliche appena descritte possiedono lo stesso meccanismo d'azione e portano agli stessi risultati metabolici anche alla luce del fatto che i recettori possono differire per natura e distribuzione intracellulare.

Ad esempio, ANP, BNP ed ossido nitrico possiedono tutti una potente azione vasodilatatoria ma solo ANP e BNP esercitano anche un effetto natriuretico. Sappiamo, inoltre, che sicuramente la sGC e la GC-A esplicano la loro azione attraverso la mediazione di fosfodiesterasi, mentre la GC-B attiva delle specifiche protein chinasi (15).

## L'asse NO - sGC - cGMP e la vasodilatazione renale

L'enzima sGC è composto da un etero dimerico con gruppo eme centrale il cui legame con l'ossido nitrico scatena l'azione catalitica dell'enzima stesso. In corso di insufficienza cardiaca si riduce notevolmente la biodisponibilità di NO con riduzione dell'attivazione della cascata sGC - cGMP a livello vascolare e renale e relativa disfunzione delle cellule endoteliali. Inoltre, il gruppo eme dell'enzima può andare incontro a processi di ossidazione e rimozione, rendendo l'enzima non più sensibile all'azione del NO e dei convenzionali agenti vasodilatatori (16).

Per anni è stata utilizzata la stimolazione della sGC con agenti vasodilatatori con conseguente sviluppo di tolleranza e di altri effetti indipendenti dall'azione del cGMP (17); i risultati che ne derivano possono produrre effetti sia favorevoli sia dannosi a lungo termine (stress ossidativo, tossicità mitocondriale, disfunzione endoteliale). Gli effetti negativi possono essere contrastati dall'impiego di idralazina (che possiede azione antiossidante) utilizzata su larga scala, in associazione con i nitrati, prima che fossero disponibili gli ACE-inibitori e la conseguente associazione ACEi - Beta bloccanti (18).

Dal punto di vista terapeutico la prima molecola (NO indipendente ma eme-dipendente) stimolatore del sistema sGC ad essere stata descritta è quella denominata BAY 41-2272 (19) che si lega ad uno dei siti regolatori della sGC e la attiva. In corso di insufficienza cardiaca

sperimentalmente indotta, tale molecola riduce la pressione arteriosa media, la pressione di incuneamento dei capillari polmonari e le resistenze vascolari renali e sistemiche, incrementando la gittata cardiaca e il flusso plasmatico renale.

Il cinaciguat rappresenta, invece, il primo attivatore della sGC sia NO che eme-indipendente e i suoi effetti vasodilatatori si sono rivelati quanto mai cospicui nelle cavie di laboratorio (20).

Tale molecola evidenzia, inoltre, delle promettenti proprietà in studi di insufficienza cardiaca indotta sperimentalmente preservando, al contempo, la funzione renale. Lapp et al hanno studiato le proprietà del cinaciguat su pazienti affetti da scompenso cardiaco congestizio in classe III - IV NYHA con pressioni di incuneamento capillare polmonare (PCWP) superiori ai 18 mmHg. La terapia ha comportato, in questi pazienti, una significativa riduzione della PCWP (pari a 4 mmHg nel 53% dei pazienti dopo 2 ore dall'inizio della terapia e nel 90% degli stessi pazienti dopo 6 ore), della pressione in atrio destro e delle resistenze vascolari polmonari e sistemiche con un aumento della frazione d'eiezione (21).

## I peptidi natriuretici atriali

I peptidi natriuretici ANP e BNP vengono secreti dalle cellule cardiache in risposta ad un sovraccarico di volume come avviene in corso di insufficienza cardiaca e attraverso la produzione di cGMP (mediante stimolazione della via della GC-A) (22).

Tali molecole possiedono un'azione natriuretica, diuretica, vasodilatatoria ed inibitoria dell'asse renina-angiotensina-aldosterone con il risultato finale di ridurre l'*overload* cardiaco. Inoltre, ANP e BNP contrastano i fenomeni ipertrofici e fibrotici a carico delle cellule miocardiche (22).

Il BNP, utilizzato come strumento terapeutico in corso di scompenso cardiaco congestizio, si è mostrato capace di potenziare la risposta diuretica e natriuretica alla furosemide e di incrementare il GFR, prevenendo l'aumento della produzione di aldosterone indotto dalla sola terapia con furosemide.

La nesiritide rappresenta una molecola ricombinante del BNP umano ed è stata approvata dall'FDA nel 2001 per il trattamento dello scompenso cardiaco acuto (23).

Nel trial VMAC, la nesiritide ha provocato un maggior decremento della pressione di incuneamento dei capillari polmonari rispetto al trattamento con nitroglicerina e placebo ma è stata posta anche l'attenzione su dati successivi che hanno evidenziato un peggioramento della funzione renale ed un aumento del tasso di mortalità in alcuni pazienti trattati (23).

Nuovi studi (ASCEND trial) stanno invece cercando di dimostrare gli effetti benefici della nesiritide sul rimodellamento cardiaco dopo infarto acuto del miocardio ma i dati sono ancora parzialmente incompleti (24).

## L'inibizione del sistema delle fosfodiesterasi

È ormai ben documentato come il 'signaling' intracellulare mediato dal cGMP viene bloccato dall'azione di specifiche fosfodiesterasi (PDEs) che degradano (mediante delle idrolasi specifiche) il cGMP a GMP. L'inibizione dell'isoenzima PDE5 (ad esempio con sildenafil) comporta una riduzione del tono vascolare a livello dei corpi cavernosi e della circolazione polmonare rendendone possibile l'impiego nella disfunzione erettile e nell'ipertensione polmonare (25).

In un modello sperimentale murino di sovraccarico pressorio, la terapia con sildenafil ha attenuato i processi ipertrofici, la dilatazione e la fibrosi miocardica con un conseguente aumento dell'*output* cardiaco (25).

In modelli sperimentali di insufficienza cardiaca, l'inibizione cronica dell'isoenzima PDE5 con sildenafil ha dimostrato di ridurre le resistenze vascolari sistemiche ed incrementare la gittata cardiaca senza esercitare effetti sulle pressioni di riempimento cardiache e sulla funzione renale. Come effetto additivo è stato evidenziato come la l'inibizione cronica dell'isoenzima PDE5 fosse in grado di potenziare la risposta renale alla somministrazione acuta di BNP. Tale terapia combinata si è rivelata in grado di aumentare la velocità di filtrazione glomerulare, ridurre il riassorbimento tubulare di sodio ed aumentare l'escrezione di sodio e acqua (26).

Una strategia terapeutica di nuova acquisizione per ottimizzare la funzione renale in corso di insufficienza cardiaca è quella di attivare i recettori della GC inibendo la degradazione del cGMP mediata dalla PDE5 (27).

In conclusione possiamo affermare come la malattia renale cronica sia da considerare come un fattore predittivo indipendente di mortalità cardiovascolare in corso di scompenso cardiaco. Il cGMP si configura, a livello renale, come un secondo messaggero di fondamentale importanza per la regolazione della funzionalità renale e le nuove terapie devono andare nella direzione di favorire la sintesi e rallentare la degradazione enzimatica del cGMP medesimo agendo sul sistema delle fosfodiesterasi e su quello delle guanil ciclasti.

## La terapia dello scompenso cardiaco congestizio

### La terapia farmacologica

Il nefrologo clinico oggi dispone di diverse armi farmacologiche per affrontare il trattamento dello scompenso cardiaco congestizio. È ancora abitudine evocare la sequenza mnemonica «... L, M, N, O, P, ...» per ricordare i farmaci usati nel trattamento dello scompenso congestizio. In questa sequenza le lettere significano: L = lasix o loop diuretics, M = morfina, N = nitrati, O = ossigeno e P = positive pressure ventilation.

Lo scompenso cardiaco congestizio (SCC) è la causa più frequente di ricovero tra i pazienti con età superiore ai 65 anni (28). I diuretici rappresentano la terapia più comune nel trattamento clinico del sovraccarico di volume associato allo SCC, ed è prassi consolidata usare diuretici dell'ansa a dosi medio-elevate per via endovenosa. Nonostante l'esperienza clinica accumulata con questi agenti, le linee guida attuali sono basate prevalentemente sulle opinioni piuttosto che su trial clinici e/o dati scientifici chiari e condivisibili (29). Di conseguenza, nella pratica clinica esistono grandi variazioni per quanto riguarda la via di somministrazione e il dosaggio di questi agenti.

La somministrazione intravenosa (IV) di diuretici dell'ansa a dosi medio-alte, resta l'approccio di prima linea per la gestione del sovraccarico idrico e della congestione in questi pazienti (30). Tuttavia questa strategia non ha mai trovato conferma in studi clinici controllati e randomizzati. Dati provenienti dall'*Acute Decompensated Heart Failure National Registry*, confermano che circa il 90% dei pazienti scompensati ricevevano terapia diuretica i.v. durante il ricovero (31).

La riduzione del sovraccarico di volume circolante indotta dai diuretici dell'ansa influisce positivamente sul riempimento diastolico vascolare e ventricolare. L'uso adeguato di questi farmaci si associa al miglioramento della sopravvivenza dopo la dimissione ospedaliera (32, 33). Tuttavia, non c'è ancora evidenza conclusiva riguardante il miglioramento degli outcomes, quali la sopravvivenza a medio-lungo termine ovvero il tasso di ricoveri/annui a favore dei diuretici nel trattamento dei pazienti scompensati.

Elevati dosaggi di diuretici possono indurre effetti dannosi quali l'attivazione del sistema renina-angiotensina, l'iperstimolazione del sistema nervoso simpatico, alterazioni elettrolitiche e peggioramento della funzione renale (34). Inoltre, alcuni studi osservazionali hanno evidenziato un'associazione tra alte dosi di diuretico ed eventi avversi quali insufficienza renale acuta, pro-

gressione della malattia cardiaca e decesso (35-37). Altri autori suggeriscono che questi effetti potrebbero essere la risultante di una incorretta interpretazione dei dati derivata dai bias statistici. In un recente lavoro prospettico che includeva 183 pazienti con SCC avanzato (38), si osservava che i pazienti che ricevevano un dosaggio quotidiano superiore a 80 mg di furosemide presentavano una storia clinica con maggior instabilità e mostravano maggior rischio per complicanze cardiovascolari.

L'uso efficace e sicuro dei diuretici richiede delle conoscenze fisiologiche, farmacocinetiche e farmacodinamiche, che aiutano a riconoscere i target clinici e terapeutici necessari per definire il successo o la refrattarietà del trattamento. Da un'analisi della letteratura emerge l'incertezza riguardo il modo ottimale di somministrazione.

Alcuni studi clinici hanno enfatizzato il ruolo dell'infusione continua di diuretici dell'ansa in pazienti con SCC (39-41). Purtroppo questi studi trovano una forte limitazione nella numerosità del campione studiato, rendendo chiara la necessità di nuovi trial prospettici che aiutino a chiarire questo aspetto.

Nel recente studio DOSE (*Diuretic Optimization Strategies Evaluation*) (42), condotto da ricercatori del *National Heart, Lung, and Blood Institute HF Clinical Research Network*, sono stati arruolati 308 pazienti (età media 66 anni, 25% di sesso femminile, frazione di eiezione media 35%, creatinemia media 1.5 mg/dL) con un quadro clinico di SCC acuto nelle precedenti 24 ore. In questo studio si paragonavano quattro regimi diversi di trattamento: basse dosi in infusione continua, basse dosi in bolo IV (dose equivalente al trattamento orale precedente), alte dosi in infusione continua, alte dosi in bolo IV (2.5 volte la dose orale precedente). Dopo 72 ore di trattamento si osservava un miglioramento non significativo dei sintomi nei gruppi alte dosi. In questo gruppo però, si contrapponeva una maggior percentuale di pazienti che presentavano un aumento, rispetto al valore basale, dei valori di creatinina superiore a 0.3 mg/dL ( $p=0.04$ ). Gli autori concludono che dosi basse di furosemide sono efficaci come dosi elevate indipendentemente dalla via di somministrazione. Pertanto, in pazienti particolarmente fragili dal punto di vista delle comorbidità, appare prudente iniziare un trattamento a basso dosaggio riservando un intervento più aggressivo in casi selezionati. In questa evenienza si impone un attento monitoraggio della funzionalità renale.

### *Terapia diuretica d'associazione*

La gestione clinica del paziente scompensato può variare secondo la modalità di approccio specialistico. Questo

argomento è stato valutato in uno studio canadese (43) che confrontava gli outcomes ambulatoriali dei pazienti dimessi dall'ospedale per un episodio di SCC acuto trattati con terapia medica da due team medici diversi: un team collaborativo (cardiologi e rianimatori) contrapposto alla gestione dei singoli specialisti (cardiologi o rianimatori). In questo studio si osservava un miglioramento degli outcomes nei pazienti trattati dal team combinato rispetto agli specialisti singoli. La gestione specialistica combinata si associava al maggior uso di associazioni di diuretici rispetto alla gestione degli specialisti singoli: diuretici dell'ansa (84.2% *versus* 79.6%), metolazone (4.8% *versus* 3.4%), e spironolattone (19.8% *versus* 12.7%). Inoltre l'approccio collaborativo dimostrava un maggior ricorso ai test diagnostici ed a manovre terapeutiche non farmacologiche rispetto all'approccio specialistico singolo. Lo studio in esame, inoltre, enfatizza come l'impiego di associazioni di altri tipi di diuretici possa rappresentare una vera risorsa terapeutica.

I diuretici tiazidici, come il metolazone, somministrati in associazione ai diuretici dell'ansa possono contribuire significativamente al trattamento degli edemi periferici rispetto alla monoterapia. Il fondamento farmacologico di questa associazione è dato dal basso assorbimento, il gran volume di distribuzione e l'elevata clearance renale del metolazone, che lo rende ideale a tale scopo. Questa associazione prevede grande cautela e sorveglianza. L'eventuale contrazione della diuresi comporta necessariamente la riduzione e/o sospensione di uno o di entrambi i farmaci per evitare l'insorgenza di complicanze di natura nefrologica (44, 45).

L'associazione metolazone-furosemide è particolarmente utile nella terapia di secondo livello del paziente nefropatico che richiede trattamento dialitico. Nella fase avanzata dell'insufficienza renale cronica (46) o in quella iniziale del trattamento sostitutivo (47), l'impiego di questa associazione contribuisce a preservare la diuresi residua. Nell'insufficienza renale avanzata, la monoterapia con metolazone contribuisce sensibilmente al controllo dell'eccesso di volume (48, 49), e questa caratteristica non sembra essere una prerogativa della classe farmacologica (50).

La combinazione metolazone-furosemide ha trovato spazio nella gestione del sovraccarico di volume associato allo SCC (51, 52). In corso di SCC un trattamento aggressivo con metolazone può essere necessario per ottenere e mantenere un'adeguata risposta diuretica. Un dosaggio pari a 5 mg di metolazone aggiunto a 120 mg di furosemide può indurre una modesta risposta diuretica in questi pazienti (53). In pazienti con SCC classe New York Heart Association (NYHA) IV, il dosaggio di 1.25 mg/die di metolazone associati a 200-500 mg/die di

furosemide contribuisce al ripristino della diuresi nelle prime 72 ore di trattamento (52). Il dosaggio massimo di questo diuretico non dovrebbe superare i 10 mg/die. Un altro diuretico spesso impiegato nella terapia dello SCC è la spironolattone. Questo diuretico, classificato tra i diuretici risparmiatori di potassio, è un antagonista dell'aldosterone che si lega ai recettori mineralocorticoidi localizzati a livello renale, miocardico e vascolare. La spironolattone viene degradato in tre metaboliti attivi che prolungano l'attività farmacologica tra le 14 alle 22 ore. Questi metaboliti sono eliminati per via urinaria, per cui è necessario monitorare strettamente la funzione renale in pazienti che presentano una diminuzione del filtrato glomerulare (54).

Limite fondamentale dello spironolattone risulta l'interazione con i recettori androgenici e progesteronici che possono ridurre la tollerabilità. Nel *Randomized Aldactone Evaluation Study* (RALES) (55) si è osservato un 10% di incidenza in ginecomastia e mastodinia nei pazienti maschi. Tuttavia, nell'*Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study* (EPHESUS) (56) e, più recentemente, nell'*Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure* (EMPHASIS-HF) (57), l'incidenza di ginecomastia e mastodinia erano simili tra i pazienti trattati e la popolazione di controllo.

La vera limitazione degli antagonisti aldosteronici è data dal potenziale sviluppo di iperkaliemia in corso di trattamento. In studi precedenti (58, 59) l'impiego di antialdosteronici nel trattamento dell'ipertensione arteriosa essenziale si associava a iperkaliemia secondo un modello dose-dipendente. Nello studio RALES (55) l'incremento medio di potassio in corso di terapia con spironolattone era di 0.3 mEq/L quando il farmaco era associato a diuretici dell'ansa e a inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-i). Negli altri due trial (EPHESUS) (56) e (EMPHASIS-HF) (57), l'incremento medio di potassio con questa associazione era di 0.3 mEq/L e di 0.16 mEq/L rispettivamente. Anche nello studio di Weinberger (58), vengono riportati aumenti medi della kaliemia di 0.36 mEq/L con dosi di spironolattone di 50 mg/die.

Nonostante i tre trial RALES, EPHESUS, ed EMPHASIS-HF abbiano evidenziato un consistente miglioramento nel controllo dell'eccesso di volume in pazienti con SCC mediante l'impiego di diuretici antialdosteronici, è necessaria la massima cautela e sorveglianza in pazienti con qualche grado di disfunzione renale.

In pazienti con SCC severo o refrattario è possibile osservare la presenza di 'central sleep apnea' (CSA) associata con respiro periodico di Cheyne-Stokes. In questi casi particolari, un'ulteriore possibilità terapeutica potrebbe

essere rappresentata dagli inibitori dell'anidraasi carbonica, anche se scarseggiano dati significativi in letteratura. In uno studio randomizzato in doppio cieco, l'impiego di acetazolammina in mono-somministrazione per una settimana in pazienti con SCC NYHA II-III, comportava un miglioramento della sintomatologia respiratoria, della CSA e del respiro periodico di Cheyne-Stokes con una riduzione della  $pCO_2$  e dei bicarbonati arteriosi (60). Nello studio, però, non è riportato lo stato di funzionalità renale dei pazienti trattati. L'acetazolamide provoca una acidosi metabolica modesta per la perdita di bicarbonati urinari inducendo alcalinizzazione dell'urina, elemento clinico da tenere in debito conto in caso di pazienti compromessi sul piano dell'equilibrio acido-base. Trattandosi di un farmaco sulfamidico, viene osservata una modesta azione miotossica da tenere sotto stretto controllo. A causa dell'ubiquità della proteina si sono osservati effetti indesiderati a carico di vari organi e apparati tra cui il SNC, dovuti probabilmente ad un aumento di  $CO_2$  periferica. L'efficacia e la sicurezza a lungo termine dell'acetazolamide nel trattamento dello SCC non è stata ancora stabilita e la somministrazione è controindicata nei casi di insufficienza renale cronica conclamata.

#### *Criteri di refrattarietà alla terapia diuretica*

Si ritiene che i pazienti mostrino una refrattarietà o una resistenza al trattamento diuretico quando presentano edemi progressivi nonostante l'aumento della posologia dei diuretici impiegati in presenza di una effettiva restrizione idrosalina. I fattori che contribuiscono alla refrattarietà dei diuretici sono molteplici e sottoposti a revisione in letteratura (61).

L'insufficienza renale può ridurre la secrezione tubulare di diuretico e può anche ridurre la frazione di filtrazione del sodio. Molto spesso, i pazienti con deficit della funzione renale aggravata dallo SCC presentano una riduzione sensibile della risposta alla terapia diuretica. Alcuni studi hanno segnalato come certi farmaci antinfiammatori non steroidei quali, ad esempio, l'indometacina, siano in grado di ridurre la risposta ottimale alla furosemide (61). In pazienti con SCC severo e stato anasarcativo, la concomitante presenza di congestione mesenterica è in grado di limitare la biodisponibilità farmacologica dei diuretici quando somministrati per via orale.

Infine, i pazienti con sovraccarico di volume refrattario alla terapia usualmente prescritta per l'insufficienza cardiaca, non sempre presentano un'adeguata compliance alla prescrizione medica. In queste situazioni si riconoscono casi di omissioni intenzionali, autogestione della terapia oppure, come accade sempre più spesso tra i pazienti anziani, l'errata comprensione

della prescrizione medica.

Il potenziamento della risposta alla terapia diuretica nel paziente refrattario può essere ottenuta ponendo in atto diverse strategie terapeutiche. L'aumento del dosaggio dei diuretici dell'ansa e il passaggio alla somministrazione endovenosa fino a raggiungere la diuresi attesa è l'approccio più comune. Alternativamente, in maniera più fisiologica, si possono aggiungere in terapia classi farmacologicamente diverse di diuretici che esplicano la loro azione su segmenti diversi del tubulo renale; lo scopo finale è quello di potenziare l'effetto terapeutico. L'associazione tra diuretici dell'ansa e diuretici tiazidici è in generale più efficace dei dosaggi elevati di una singola classe di diuretico.

A questo riguardo, è importante educare il paziente con SCC e disfunzione renale a controllare l'assunzione di liquidi e a monitorare ad intervalli regolari il peso corporeo e la diuresi nelle 24 ore. Quando si verifica un aumento ponderale di 1.5-2 kg di peso nel termine di una settimana, il paziente può aggiungere un diuretico tiazidico per qualche giorno e moderare ulteriormente l'intake idrico orale fino a recuperare il peso corporeo precedente. Tale operazione può contribuire sensibilmente a mantenere lunghi periodi di stabilità clinica e ad evitare episodi acuti di scompenso riducendo anche il numero di ospedalizzazioni.

Oltre ai criteri clinici di refrattarietà ai diuretici esistono anche dei criteri biochimici. La maggior parte di essi derivano dall'alterazione del trasporto elettrolitico a livello del tubulo renale, e quindi può essere correlata alla durata e all'intensità del trattamento. I disordini elettrolitici rappresentano gli effetti collaterali più comuni dei diuretici. È facile osservare in corso di terapia massimale di diuretici episodi di ipokaliemia, iponatremia, ipocalcemia ed ipomagnesemia; è, inoltre, di comune riscontro un potenziale aumento dei livelli plasmatici di acido urico (con aumento della frequenza di attacchi acuti di gotta, specialmente nei pazienti già predisposti a svilupparne) e di urea. L'aumento dei livelli di urea sono in grado di invertire il normale rapporto esistente tra urea e creatinemia, configurando un elemento di grande utilità per l'individuazione della refrattarietà al trattamento. Infine è sempre consigliabile effettuare controlli periodici del profilo acido-base, che può aiutare a spiegare l'eventuale resistenza alla terapia diuretica causata dalla presenza di alcalosi metabolica.

### *I trattamenti extracorporei*

L'impiego di metodiche di terapia sostitutiva della funzione renale (*renal replacement therapy* o RRT) si sta diffondendo velocemente in ambito cardiologico, con

indicazioni che vanno oltre rispetto a quelle più classicamente nefrologiche.

In questo contesto, sono state proposte diverse metodiche come l'ultrafiltrazione isolata intermittente (UFI), per il trattamento dell'insufficienza cardiaca (62), e l'emofiltrazione (HF) periprocedurale, nella prevenzione della nefropatia da mezzo di contrasto iodato (*radiocontrast-induced nephropathy* o RCIN) dopo esame angiografico del distretto coronarico (63).

A tutt'oggi, le indicazioni, il razionale e il rapporto costo-beneficio dell'applicazione di queste metodiche in pazienti cardiologici risultano poco definite (64). Quest'affermazione è principalmente figlia della scarsità di evidenze scientifiche. Anche se queste procedure sono di uso comune in ambito nefrologico, non sono esenti da complicazioni e possono avere un impatto logistico ed economico non applicabile al paziente cardiopatico (65). Tra le problematiche associate all'impiego delle sopracitate metodiche ultrafiltrative, sono da considerare tutte quelle relative alla presenza di un circuito extracorporeo: uno stimolo pro-infiammatorio sistemico, la necessità di anticoagulazione, la presenza di un catetere venoso centrale e, legata strettamente alla metodica, l'assenza della componente depurativa utile in caso di insufficienza renale associata. L'ultrafiltrazione è ottenuta mediante l'applicazione di un gradiente di pressione che determina un passaggio di acqua dal compartimento plasmatico a quello dell'ultrafiltrato. È una tecnica che permette la sottrazione di acqua plasmatica in maniera precisa e controllata. Tra i principali effetti positivi ed immediati dell'ultrafiltrazione sulla fisiopatologia dello scompenso cardiaco si riconoscono la rimozione di liquido isotonic rispetto al plasma (quindi con un contenuto di sodio maggiore rispetto a quanto avviene con il diuretico), la maggiore rimozione di liquidi a livello polmonare (con rapido miglioramento della  $pO_2$  e conseguente riduzione della vasocostrizione mediata dall'ipossia) e l'assenza di disturbi elettrolitici (ipopotassiemia, ipomagnesemia) e dell'equilibrio acido-base (alcalosi metabolica). Sono descritti anche effetti tardivi, quali l'azione a livello barorecettoriale con resetting dell'attivazione neuroormonale (che risulterebbe nel tempo inibita rispetto a quanto avviene con il diuretico) ed inoltre il miglioramento del *cardiac index* con la riduzione delle pressioni polmonari e delle resistenze periferiche (66).

Le Linee Guida disponibili suggeriscono (67-71) come l'UF isolata intermittente rimanga un provvedimento terapeutico da considerare non alternativo ma complementare ai diuretici, in pazienti selezionati, in ambiente ospedaliero e con personale addestrato, con il vantaggio di risolvere il sovraccarico idrico polmonare e periferico in tempi più brevi bypassando gli effetti collaterali dei

diuretici ad alte dosi (ipopotassiemia, ipomagnesemia, alcalosi metabolica). In pazienti scompensati con cardiopatia severa refrattari alla terapia diuretica massimale, l'ultrafiltrazione rappresenta un'opzione ragionevole che consente di ottenere un beneficio clinico e il ripristino di condizioni emodinamiche stabili. Un crescente numero di evidenze scientifiche conferma come il ricorso all'ultrafiltrazione, allo scopo di controllare il sovraccarico di volume dei pazienti con SCC avanzato, sia una valida alternativa che non viene limitata dalla scarsa risposta della terapia diuretica (72, 73).

Il trial randomizzato RAPID-CHF (72) è stato condotto allo scopo di confrontare la terapia diuretica standard e la stessa associata all'ultrafiltrazione in 40 soggetti ricoverati per SCC con segni di sovraccarico di volume. Il gruppo assegnato all'ultrafiltrazione riceveva questo trattamento per 8 ore in aggiunta alla terapia abituale avendo però interrotto i diuretici. La dispnea e i sintomi dello scompenso cardiaco migliorano in entrambi i gruppi nelle prime 24 ore, con un lieve beneficio a 48 ore nel gruppo trattato con ultrafiltrazione. Il volume medio rimosso è risultato essere più elevato nel gruppo sottoposto a trattamento ultrafiltrativo dopo 24 (4.6 vs. 2.8 L) e 48 ore (8.4 vs. 5.3 L). Tuttavia, la perdita di peso, indice di una diuresi adeguata, ed end point primario dello studio, non è risultato essere differente tra i due gruppi. Nei 30 giorni successivi alla dimissione si è assistito ad un decesso nel gruppo sottoposto ad ultrafiltrazione. Le complicazioni descritte sono le seguenti: infezione del catetere venoso impiegato per il trattamento ultrafiltrativo (con relativa terapia antibiotica per via endovenosa per 4 settimane) e una piccola ma significativa caduta del tasso emoglobinico nel gruppo dell'ultrafiltrazione, l'opposto di quello che ci si aspetterebbe dopo una intensa diuresi. La limitazione nella durata dell'ultrafiltrazione a 8 ore potrebbe spiegare l'assenza di significatività nella perdita del peso.

Nello studio EUPHORIA (73), l'ultrafiltrazione fu iniziata precocemente, entro 12 ore dal ricovero, in 20 pazienti che presentavano SCC con sovraccarico di volume, evidenza clinica di deficit di funzionalità renale e una non bene definita resistenza alla terapia diuretica. Nello studio si tentava di testare l'ipotesi che l'ultrafiltrazione permettesse di ottenere una rapida riduzione del sovraccarico di volume e una precoce dimissione (36 ore) senza evidenza di eventi avversi. Il trattamento ultrafiltrativo prevedeva la rimozione di  $8.6 \pm 4.2$  litri con una perdita media di peso corporeo di circa 6 kg alla dimissione. La rimozione di acqua e soluti ha prodotto, come previsto, il miglioramento dei segni clinici, dei sintomi, e degli indici di laboratorio correlati ad uno stato di ipervolemia. Tale miglioramento si è mantenuto costante fino a 90

giorni dall'inizio del trattamento ultrafiltrativo; tuttavia, la somministrazione dei diuretici dell'ansa è stata più elevata al ricovero e nel periodo di osservazione rispetto al gruppo di controllo (senza differenze statisticamente significative dato il numero esiguo di pazienti arruolati). È interessante notare l'assenza di anomalie dei parametri di funzionalità renale, di fenomeni ipotensivi e di disturbi elettrolitici.

Gli studi clinici appena descritti ci permettono di postulare che, verosimilmente, l'ultrafiltrazione non è rischiosa né dannosa, provvedendo, al contempo, in modo rapido ed efficace di rimozione di acqua e sali; si assiste, inoltre, ad una relativa regressione e/o miglioramento dei sintomi della congestione nei pazienti con sovraccarico di volume dovuto a scompenso cardiaco. Un altro effetto importante dell'ultrafiltrazione è quello relativo alla diminuzione dell'attività neuro-ormonale, rivelata dalla caduta dei livelli plasmatici di renina, noradrenalina e aldosterone, un effetto opposto rispetto a quello della terapia diuretica. L'ultrafiltrazione non sostituisce il trattamento dialitico necessario nei pazienti con insufficienza renale, poiché le proprietà fisiche del trattamento ultrafiltrativo non consentono la rimozione dei prodotti metabolici di scarto.

Nell'*Ultrafiltration vs. Intravenous Diuretics for Patients Hospitalized for Acute Decompensated* (UNLOAD) *congestive HF trial* (74), vengono confrontati 100 pazienti sottoposti a trattamento di ultrafiltrazione entro 24 ore dal ricovero, con un gruppo omogeneo di controllo al quale era consentito al massimo il raddoppio della posologia del diuretico assunto (basale  $119 \pm$  mg/die, a 48 ore  $180 \pm 121$  mg/die). La durata del trattamento è stata di  $12.3 \pm 12$  ore con UF pari, in media, a 241 mL/h e calo ponderale a 48 ore pari a  $5 \pm 3.1$  kg. Come endpoint primario il gruppo UF otteneva un maggior calo ponderale a 48 ore rispetto al diuretico ( $3.1 \pm 3.5$  kg) ed una riduzione del rischio di ri-ospedalizzazione a 90 giorni del 53% nei pazienti trattati con UF. La risoluzione della dispnea era simile nei due gruppi con giorni di ricovero sostanzialmente sovrapponibili.

Lo studio appena descritto presenta, al contempo, alcune limitazioni; tra queste annoveriamo il sottodosaggio del diuretico dell'ansa rispetto a quanto indicato dalle Linee Guida ACC/AHA 2005, la riduzione dei ricoveri a distanza per il maggior calo ponderale ottenuto nel gruppo UF ed infine il costo del trattamento di ultrafiltrazione isolata (circa 900\$/UF).

Nel recente ULTRADISCO Study (75) condotto da autori italiani, è stato possibile confermare che l'utilizzo dell'ultrafiltrazione in pazienti con SCC acuto consente un miglioramento clinico più rapido e il raggiungimento di una migliore stabilità emodinamica rispetto ai diure-

tici ad alte dosi. Lo studio includeva 30 pazienti con SCC acuto/riacutizzato (AHF) che sono stati trattati per il sovraccarico idrico con trattamenti ultrafiltrativi oppure con terapia diuretica. Tutti i pazienti presentavano segni e sintomi di scompenso cardiaco, e l'ultrafiltrazione veniva eseguita con una rimozione oraria di fluidi compresa tra 100 e 300 mL/h in base alle condizioni cliniche ed emodinamiche del paziente. Il gruppo trattato con diuretici riceveva una dose iniziale di diuretico pari a 250 mg/24h, eventualmente incrementabile a 500 mg/24h nel caso il bilancio idrico non fosse sufficientemente negativo.

I pazienti trattati con ultrafiltrazione mostravano una più rapida riduzione dei segni e sintomi di scompenso con una significativa riduzione dei valori di aldosterone plasmatico e di proBNP rispetto al gruppo trattato con terapia diuretica. Rispetto al gruppo dei pazienti trattati con diuretici, il gruppo UF mostrava, inoltre, un miglioramento nella gittata sistolica, dell'indice cardiaco e dell'efficienza del ciclo cardiaco, con una riduzione delle resistenze vascolari sistemiche dopo 36 ore dall'interruzione del trattamento.

Questo studio mostra ancora una volta la più veloce risoluzione di sintomi e segni di scompenso nei pazienti trattati con ultrafiltrazione, nonostante fossero inclusi pazienti con normale funzione renale e, quindi, con una risposta conservata allo stimolo diuretico. Il beneficio sintomatologico è stato accompagnato dalla riduzione dei livelli di proBNP e di aldosterone. La riduzione dell'aldosterone può essere spiegata dal fatto che l'ultrafiltrazione, a differenza della terapia diuretica, non stimola le cellule della macula densa. Sembra, inoltre, verosimile che l'utilizzo accorto dell'ultrafiltrazione possa permettere di mantenere un volume intravascolare costante, con un equilibrio tra fluidi eliminati e fluidi riassorbiti dal terzo spazio nel volume circolante. Questi due meccanismi permettono di interrompere più velocemente il circolo vizioso di attivazione neuro-ormonale tipico dello scompenso cardiaco.

Per quanto riguarda i parametri emodinamici va innanzitutto ricordato come, in accordo ad esperienze precedenti l'utilizzo delle tecniche di ultrafiltrazione, abbia permesso di mantenere pressioni arteriose costanti, a differenza delle riduzioni osservate con l'utilizzo di diuretici. Il miglioramento delle altre variabili emodinamiche può essere spiegato dalla conservazione di una volemia efficace e dalla riduzione dell'attivazione neuroendocrina.

Il miglioramento della contrattilità cardiaca osservato nel gruppo trattato con ultrafiltrazione potrebbe essere conseguenza della rimozione di molecole con peso molecolare sino a 20000 Da, come alcune citochine con azione miocardiotossica.

In conclusione sembra possibile affermare che i dati a favore dell'utilizzo dell'ultrafiltrazione nei pazienti con scompenso acuto e sovraccarico di liquidi siano sempre maggiori sia in termini di efficacia che di sicurezza ma che il primo livello di azione terapeutica rimanga quello legato alla terapia diuretica.

La disponibilità di metodiche ultrafiltrative va considerata come un'arma terapeutica aggiuntiva che, prevedendo il posizionamento di un catetere venoso centrale e l'impiego di un circuito extra-corporeo, non è, al contempo, scevra da effetti collaterali dei quali va debitamente tenuto conto.

A tale proposito, in termini di metodiche dialitiche, va doverosamente segnalata l'utilità della dialisi peritoneale (DP) quale metodica depurativa in corso di scompenso cardiaco congestizio. La DP permette di ottenere la rimozione dei fluidi in eccesso senza ricorrere al circuito extracorporeo proprio delle tecniche emodialitiche.

La dialisi peritoneale ambulatoriale continua (CAPD) è stata proposta quale trattamento alternativo nei casi di scompenso cardiaco congestizio refrattario alla terapia diuretica massiva. Nunez et al hanno arruolato 57 pazienti affetti da SCC in III - IV classe NYHA con filtrato glomerulare inferiore ai 60 ml/min e segni e sintomi compatibili con SCC. Sebbene il trattamento non avesse comportato effetti tangibili sui livelli di BNP sierico, si è assistito ad un miglioramento della sintomatologia clinica con miglioramento in termini di classe NYHA dei pazienti arruolati (76).

Altre evidenze testimoniano l'utilità della CAPD in corso di SCC con trattamenti dialitici basati su un singolo scambio giornaliero con icodestrina o soluzioni standard a base di destrosio (77).

La DP consente una significativa perdita di peso corporeo ed un evidente miglioramento sia del quadro clinico, sia dei parametri ecocardiografici con effetti favorevoli sulla frazione d'eiezione e sui parametri di distensibilità del ventricolo sinistro (78).

Un lavoro di Sanchez et al del 2010 ha preso in esame 17 pazienti affetti da SCC refrattario alla terapia diuretica con frazione d'eiezione media intorno al 35% ed una frazione di filtrazione renale media pari a 35 +/- 6 ml/min. La maggior parte di tali pazienti (13 su 17) è stata sottoposta a monoscambio notturno con icodestrina, mentre 2 pazienti sono stati sottoposti a due scambi con icodestrina e gli ultimi due pazienti trattati con tre scambi (icodestrina, glucosio al 1.36% e glucosio al 2.27%). In tutti i pazienti si è assistito ad una riduzione significativa della pressione sistolica in arteria polmonare (PAPs) senza effetti significativi a carico della frazione d'eiezione ma con una riduzione del periodo di ospedalizzazione passato da 62 a 11 giorni/anno (79).

In definitiva la DP, effettuata con soluzioni a diversa concentrazione di glucosio, icodestrina ovvero mediante APD (dialisi peritoneale automatizzata), sembra essere in grado di ridurre il periodo di ospedalizzazione per cause cardiovascolari, di migliorare l'emodinamica (e, quindi, di riposizionare i pazienti in una classe NYHA inferiore rispetto a quella pre-trattamento) e la qualità di vita dei pazienti affetti da SCC.

Allo stato attuale, rivisitando la letteratura internazionale, il punto debole risiede nel numero tuttora esiguo di pazienti arruolati nei vari studi clinici ed è auspicabile la programmazione di trial multicentrici con campioni di pazienti decisamente più cospicui.

## Riassunto

Il rene è coinvolto, in prima battuta, nel mantenimento dell'omeostasi dei fluidi e dell'equilibrio idro-elettrolitico ed acido-base, nonché nell'eliminazione delle scorie tossiche. La funzione renale sembra essere strettamente collegata a quella cardiovascolare e, negli ultimi anni, il termine di 'sindrome Cardio-Renale' è stato utilizzato per spiegare le correlazioni cliniche tra patologia renale e cardiaca. Lo scompenso cardiaco congestizio (SCC) rappresenta la prima causa di ospedalizzazione nei Paesi occidentali e i pazienti affetti presentano spesso, in associazione, un quadro di malattia renale cronica (MRC) di grado variabile. Sono stati considerati diversi modelli fisiologici e fisiopatologici per spiegare come una condizione di malattia renale cronica possa influenzare lo stato di insufficienza cardiaca. Sicuramente la via

metabolica del guanosin monofosfato ciclico (cGMP) e quello dell'ossido nitrico (NO) giocano un ruolo fondamentale di concerto con l'azione dei peptidi natriuretici *atrial natriuretic peptide* (ANP) e *brain natriuretic peptide* (BNP) sotto il controllo del sistema delle fosfodiesterasi sieriche.

I pazienti con sovraccarico di circolo necessitano di terapie farmacologiche specifiche. La terapia diuretica, spesso in associazione (vedi tiazidici + diuretici d'ansa), rappresenta ancora quella di prima scelta ma, nei pazienti, refrattari alla terapia diuretica a dosi massimali, l'impiego di metodiche extracorporee, quali l'ultrafiltrazione (nelle sue diverse modalità d'impiego), può essere di grande aiuto per il paziente scompensato dal punto di vista cardiologico.

**Parole Chiave.** Scompenso cardiaco congestizio (SCC), Malattia renale cronica (MRC), Diuretici, Ultrafiltrazione

### Indirizzo degli autori:

Rodolfo F. Rivera, MD PhD  
Clinica Nefrologica  
Ospedale San Gerardo  
Via Pergolesi 33  
20052 Monza (MB)  
rfrivera@libero.it

## Bibliografia

1. Hillege HL, Girbes AR, De Kam PJ, et al. Renal function, neurohormonal activation, and survival in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2000; 102(2): 203-10.
2. Dries DL, Exner DV, Domanski MJ, et al. The prognostic implications of renal insufficiency in asymptomatic and symptomatic patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35(3): 681-9.
3. Brenner BM, Baylis C, Deen WM. Transport of molecules across renal glomerular capillaries. *Physiol Rev* 2006; 56(3): 502-34.
4. Damman K, Navis G, Smilde TD, et al. Decreased cardiac output, venous congestion and the association with renal impairment in patients with cardiac dysfunction. *Eur J Heart Fail* 2007; 9(9): 872-8.
5. Damman K, Van Deursen VM, Navis G. Increased central venous pressure is associated with impaired renal function and mortality in a broad spectrum of patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53(7): 582-8.
6. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, et al. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53(7): 589-96.
7. Knox FG, Mertz JI, Burnett Jr JC, et al. Role of hydrosta-

- tic and oncotic pressures in renal sodium reabsorption. *Circ Res* 1983; 52(5): 491-500.
8. Bengel HH, Lechene C, Alexander EA. Sodium and chloride transport along the inner medullary collecting duct: effect of saline expansion. *Am J Physiol* 1980; 238(6): F504-F508.
  9. Shlipak MG, Massie BM. The clinical challenge of cardiorenal syndrome. *Circulation* 2004; 110(12): 1514-7.
  10. Ronco C, Haapio M, House AA, et al. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52(19): 1527-39.
  11. Bongartz LG, Cramer MJ, Doevendans PA. The severe cardiorenal syndrome "Guyton revisited". *Eur Heart J* 2005; 26(1): 11-7.
  12. Di Lullo L, Floccari F, Granata A, D'Amelio A, Rivera R, Fiorini F, Malaguti M, Timio M. Ultrasonography: Ariadne's thread in the diagnosis of cardiorenal syndrome. *Cardiorenal Med* 2012; 2: 11-7.
  13. Boerrigter G, Lapp H, Burnett JC. Modulation of cGMP in heart failure: a new therapeutic paradigm. *Handb Exp Pharmacol* 2009; 191(191): 485-506.
  14. Conti M, Beavo J. Biochemistry and physiology of cyclic nucleotide phosphodiesterases: essential components in cyclic nucleotide signaling. *Annu Rev Biochem* 2007; 76: 481-511.
  15. Martin FL, Supaporn T, Chen HH. Distinct roles for renal particulate and soluble guanylyl cyclases in preserving renal function in experimental acute heart failure. *Am J Physiol Reg Integr Comp Physiol* 200; 293(4): R1580-R1585.
  16. Schmidt PM, Schramm M, Schroder H. Identification of residues crucially involved in the binding of the heme moiety of soluble guanylate cyclase. *J Biol Chem* 2004; 279(4): 3025-32.
  17. Brunton T. Use of nitrite of amyl in angina pectoris. *Lancet* 1867; 2: 97-8.
  18. Grimminger F, Weimann G, Frey R. First acute haemodynamic study of soluble guanylate cyclase stimulator riociguat in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009; 33(4): 785-92.
  19. Stasch JP, Becker EM, Alonso- Alija C, et al. NO-independent regulatory site on soluble guanylate cyclase. *Nature* 2001; 410(6825): 212-5.
  20. Schmidt PM, Schramm M, Schroder H. Mechanisms of nitric oxide independent activation of soluble guanylyl cyclase. *Eur J Pharmacol* 2003; 468(3): 167-74.
  21. Lapp H, Mitrovic V, Franz N, et al. Cinaciguat improves cardiopulmonary hemodynamics and has a favorable safety profile in patients with acute decompensated heart failure. *Circulation* 2009; 119(21): 2781-8.
  22. Tsuruda T, Boerrigter G, Hurlley BK. Brain natriuretic peptide is produced in cardiac fibroblasts and induces matrix metalloproteinases. *Cir Res* 2002; 91(12): 1127-34.
  23. VMAC-Investigators: Intravenous nesiritide vs nitroglycerin for treatment of decompensated congestive heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 287(12): 1531-40.
  24. Newton PJ, Betihavas V, Macdonald P. The role of b-type natriuretic peptide in heart failure management. *Aus Crit Care* 2008; 22(3): 117-23.
  25. Takimoto E, Champion HC, Li M, et al. Chronic inhibition of cGMP phosphodiesterase 5A prevents and reverses cardiac hypertrophy. *Nat Med* 2005; 11(2): 214-22.
  26. Chen HH, Huntley BK, Schirger JA. Maximizing the renal cyclic 3'-5'-guanosine monophosphate system with type V phosphodiesterase inhibition and exogenous natriuretic peptide: a novel strategy to improve renal function in experimental overt heart failure. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17(10): 2742-7.
  27. Supaporn T, Sandberg SM, Borgeson DD, et al. Blunted cGMP response to agonists and enhanced glomerular cyclic 3'-5'-nucleotide phosphodiesterase activities in experimental congestive heart failure. *Kidney Int* 1996; 50(5): 1718-25.
  28. Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, et al. Heart disease and stroke statistics - 2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2009; 119:e21-e181.
  29. Jessup M, Abraham WT, Casey DE, et al. 2009 Focused update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation* 2009; 119: 1977-2016.
  30. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the Am College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2005; 112: e154-e235.
  31. Fonarow GC, Heywood JT, Heidenreich PA, Lopatin M, Yancy CW. Temporal trends in clinical characteristics, treatments, and outcomes for heart failure hospitalizations, 2002 to 2004: findings from Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J* 2007; 153: 1021-8.
  32. Lucas C, Johnson W, Hamilton MA, Fonarow GC, Woo

- MA, Flavell CM, Creaser JA, Stevenson LW. Freedom from congestion predicts good survival despite previous class IV symptoms of heart failure. *Am Heart J* 2000; 140: 840-7.
33. Hasselblad V, Gattis Stough W, Shah MR, Lokhnygina Y, O'Connor CM, Califf RM, Adams KF Jr. Relation between dose of loop diuretics and outcomes in a heart failure population: results of the ESCAPE trial. *Eur J Heart Fail* 2007; 9: 1064-9.
  34. Felker GM, O'Connor CM, Braunwald E. Loop diuretics in acute decompensated heart failure: necessary? Evil? A necessary evil? *Circ Heart Fail* 2009; 2: 56-62.
  35. Butler J, Forman DE, Abraham WT, et al. Relationship between heart failure treatment and development of worsening renal function among hospitalized patients. *Am Heart J* 2004; 147: 331-8.
  36. Hasselblad V, Stough WG, Shah MR, et al. Relation between dose of loop diuretics and outcomes in a heart failure population: results of the ESCAPE trial. *Eur J Heart Fail* 2007; 9: 1064-9.
  37. Cooper HA, Dries DL, Davis CE, Shen YL, Domanski MJ. Diuretics and risk of arrhythmic death in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation* 1999; 100: 1311-5.
  38. Mielniczuk LM, Tsang SW, Desai AS, Nohria A, Lewis EF, Fang JC, Baughman KL, Stevenson LW, Givertz MM. The association between high-dose diuretics and clinical stability in ambulatory chronic heart failure patients. *J Card Fail*. 2008; 14: 388-93.
  39. Allen LA, Turer AT, Dewald T, Stough WG, Cotter G, O'Connor CM. Continuous versus bolus dosing of furosemide for patients hospitalized for heart failure. *Am J Cardiol* 2010; 105: 1794-7.
  40. Thomson MR, Nappi JM, Dunn SP, Hollis IB, Rodgers JE, Van Bakel AB. Continuous versus intermittent infusion of furosemide in acute decompensated heart failure. *J Card Fail* 2010; 16: 188-93.
  41. Salvator DR, Rey NR, Ramos GC, Punzalan FE. Continuous infusion versus bolus injection of loop diuretics in congestive heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 3: CD003178-CD003178.
  42. Felker GM, Lee KL, Bull DA, et al. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med* 2011 3; 364(9): 797-805.
  43. Lee DS, Stukel TA, Austin PC, et al. Improved outcomes with early collaborative care of ambulatory heart failure patients discharged from the emergency department. *Circulation* 2010; 122(18): 1806-14.
  44. Oster JR, Epstein M, Smoller S. Combined therapy with thi-azide-type and 'loop' diuretic agents for resistant sodium retention. *Ann Intern Med* 1983; 99: 405-406.
  45. Fliser D, Schroter M, Neubeck M, et al. Coadministration of thiazides increases the efficacy of loop diuretics even in patients with advanced renal failure. *Kidney Int* 1994; 46: 482-8.
  46. Farthing D, Sica DA, Fakhry I, et al. A novel HPLC method using solid phase on-line elution for determination of metolazone in plasma and whole blood. *J Chromatogr B Biomed Appl* 1994; 653: 171-6.
  47. Sica DA, Gehr TWB. Diuretic use in end-stage renal disease. *Semin Dial* 1995; 8: 305-10.
  48. Craswell PW, Ezzat E, Kopstein J, et al. Use of metolazone, a new diuretic, in patients with renal disease. *Nephrology* 1973; 12: 63-73.
  49. Dargie HJ, Allison MEM, Kennedy AC, et al. Efficacy of metolazone in patients with renal edema. *Clin Nephrol* 1974; 2: 157-60.
  50. Reubi FC, Cottier PT. Effect of reduced glomerular filtration rate on responsiveness to chlorothiazide and mercurial diuretics. *Circulation* 1961; 23: 200-10.
  51. Gage JS, Mancini DM, Gumbardo W, et al. Efficacy of combined diuretic therapy with metolazone and furosemide in patients with refractory congestive heart failure. *Cardiovasc Rev Rep* 1986; 7: 814-7.
  52. Kiyangi A, Field MJ, Pawsey CC, et al. Metolazone in treatment of severe refractory congestive cardiac failure. *Lancet* 1990; 335: 29-31.
  53. Grosskopf I, Rabinovitz M, Rosenfeld JB. Combination of furosemide and metolazone in the treatment of severe congestive heart failure. *Isr J Med Sci* 1986; 22: 787-90.
  54. Abshagen U, Rennekamp H, Luszpinski G. Pharmacokinetics of spironolactone in man. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol* 1976; 296: 37-45.
  55. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. RALES Study Group The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 709-17.
  56. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. EPHEsus Study Group Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348: 1309-21.
  57. Zannad F, McMurray J, Krum H, et al. EMPHASIS-HF Study Group Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011; 364: 11-21.
  58. Weinberger MH, Roniker B, Krause SL, Weiss RJ. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in mild-to-moderate hypertension. *Am J Hypertens* 2002; 15: 709-16.
  59. Dargie HJ, CAPRICORN Study Group Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction. *Lancet* 2001; 357: 1385-90.
  60. Javaheri S. Acetazolamide Improves Central Sleep Apnea in Heart failure. A Double-Blind, Prospective Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 173: 234-7.
  61. Chennavasani P, Seiwel R, Brater DC. Pharmacokinetic-dynamic analysis of the indomethacin-furosemide interac-



- tion in man. *J Pharmacol Exp Ther* 1980; 215(1): 77-81.
62. Udani SM, Murray PT. The use of renal replacement therapy in acute decompensated heart failure. *Semin Dial* 2009; 22: 173-9.
  63. Marenzi G, Marana I, Lauri G, et al. The prevention of radiocontrast-agent-induced nephropathy by hemofiltration. *N Engl J Med* 2003; 349: 1333-40.
  64. Kazory A, Ejaz AA, Ross EA. Ultrafiltration for heart failure: how fast should we move? *Am Heart J* 2009; 157: 205-7.
  65. Kazory A, Ross EA. Contemporary trends in the pharmacological and extracorporeal management of heart failure: a nephrologic perspective. *Circulation* 2008; 117: 975-83.
  66. Agostoni P, Marenzi G, Lauri G, et al. Sustained improvement in functional capacity after removal of body fluid with isolated ultrafiltration in chronic cardiac insufficiency: failure of furosemide to provide the same result. *Am J Med* 1994; 96: 191-9.
  67. ACC/AHA 2005 Guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult. *Circulation* 2005; 112: e154-e235.
  68. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J* 2008; 29: 2388-442.
  69. Heart Failure Society of America. HFSA 2006 Comprehensive heart failure practice guideline. *J Card Fail* 2006; 12: e1-e2.
  70. Arnold JM, Howlett JG, Dorian P, et al. Canadian Cardiovascular Society Consensus Conference recommendations on heart failure update 2007: prevention, management during intercurrent illness or acute decompensation, and use of biomarkers. *Can J Cardiol* 2007; 23: 21-45.
  71. Jessup M, Abraham WT, Casey DE, et al. 2009 Focused Update: ACCF/AHA Guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Developed in collaboration with the International Society of Heart and Lung Transplantation. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1343-82.
  72. Bart BA, Boyle A, Bank J, et al. Ultrafiltration vs. usual care for hospitalized patients with heart failure: the relief for acutely fluid-overloaded patients with decompensated congestive heart failure (RAPID-CHF) trial. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 2043-6.
  73. Costanzo MR, Saltzberg M, O'Sullivan J, et al. The EUPHORIA Study: Early ultrafiltration in patients with decompensated heart failure and diuretic resistance. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 2047-51.
  74. Costanzo MR, Guglin ME, Saltzberg MT, et al. The UNLOAD Study: Ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 675-83.
  75. Giglioli C, Landi D, Cecchi E, et al. Effects of ULTRAfiltration vs. DIureticS on clinical, biohumoral and haemodynamic variables in patients with deCOMPensated heart failure: the ULTRADISCO study. *Eur J Heart Fail* 2011; 13(3): 337-46.
  76. Nunez J, Gonzalez M, Minana G, et al: Continuous ambulatory peritoneal dialysis as a therapeutic alternative in patients with advanced congestive heart failure. *Eur J Heart Fail* 2012 Feb 9.
  77. Ruhi C, Kocak H, Yavuz A. Use of peritoneal ultrafiltration in the elderly refractory congestive heart failure patients. *Int Urol Nephrol* 2012 Mar 3.
  78. Kihm LP, Hankel V, Zugck C, Remppis A, Schwenger V. Recompensation of heart and kidney function after treatment with peritoneal dialysis in a case of congestive heart failure. *Case Report Med* 2011; 2011: 197816.
  79. Galli EG, Taietti C: Ultrafiltrazione peritoneale domiciliare (UFPD) nella terapia dello scompenso cardiaco cronico. *G Ital Nefrol* 2011; 28 (5): 506 - 513