

Migliorare la qualità
e l'aspettativa di vita
dei cani con insufficienza
cardiaca congestizia



INSUFFICIENZA CARDIACA CONGESTIZIA

Insufficienza cardiaca:

incapacità del cuore di fornire un volume di sangue adeguato a soddisfare i fabbisogni metabolici dei tessuti.

I segni clinici variano a seconda che il cane sia affetto da insufficienza cardiaca sinistra o destra.

- ▶ L'insufficienza cardiaca congestizia (CHF) di **sinistra** è la forma più comune a causa dell'alta prevalenza della degenerazione della valvola mitrale che spesso porta a reflusso di sangue, conseguente aumento del volume di sangue e della pressione nei vasi polmonari e infine edema polmonare.
- ▶ L'insufficienza cardiaca congestizia **destra** è causata da un ritorno venoso al cuore alterato e aumento della pressione nelle vene periferiche, con conseguente ascite, versamento pleurico e/o pericardico e, occasionalmente, edema periferico.

Esistono diverse cause di insufficienza cardiaca congestizia. Oltre alla patologia della mitrale, la CHF può essere dovuta a disfunzione sistolica (disordini della contrattilità come cardiomiopatia dilatativa) o (più raramente) a disfunzione diastolica (disordini del riempimento come effusione pericardica e cardiomiopatia ipertrofica).

Nei cani, le due cause più comuni di insufficienza cardiaca congestizia sono la malattia degenerativa della valvola mitralica (DMVD*) e la cardiomiopatia dilatativa (DCM). Inizialmente, la DMVD provoca rigurgito mitralico e insufficienza cardiaca sinistra. Se non trattata adeguatamente, tuttavia, può progredire fino a coinvolgere entrambi i ventricoli.

*conosciuta anche come MMVD o MVD



DMVD colpisce soprattutto le razze piccole in età avanzata. In particolare, il Cavalier King Charles Spaniel è predisposto per la DMVD, che si presenta già a partire dalla media età.

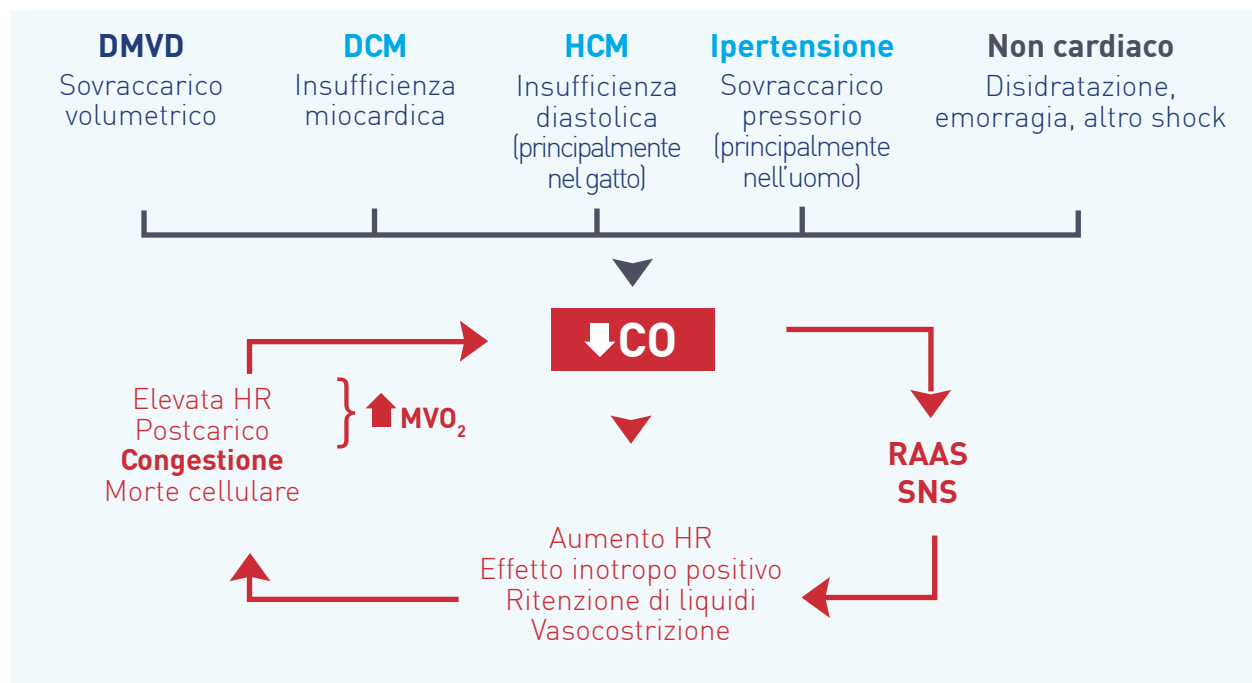
INSUFFICIENZA CARDIACA CONGESTIZIA



Patologia cardiaca, diminuzione della gittata cardiaca e risposta neuro-ormonale: un circolo vizioso

Prima della comparsa di CHF, la riduzione della gittata cardiaca attiva il sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS), che porta alla **ritenzione di sodio e liquidi**, **vasocostrizione** e **aumento della frequenza cardiaca**. Questi adattamenti sono utili nel breve periodo, ma nel tempo sono dannosi per il cuore, i vasi e i reni, poiché rinforzano la progressione della malattia cardiaca. L'attivazione del RAAS può anche verificarsi con la somministrazione di alcuni diuretici d'ansa.

La risposta a un calo della gittata cardiaca, *indipendentemente dalla causa*, è sempre la stessa, come mostrato di seguito. Il medico dovrà minimizzare questa attivazione neuro-ormonale con una terapia appropriata (che sopprime il RAAS).



«Postcarico = insieme delle resistenze che si oppongono allo svuotamento cardiaco, DMVD = malattia degenerativa della valvola mitrale, DCM = cardiomiopatia dilatativa, HCM = cardiomiopatia ipertrofica, CO = gittata cardiaca, RAAS = sistema renina-angiotensina-aldosterone, SNS = sistema nervoso simpatico, MVO₂ = consumo di ossigeno miocardico.»

Tuttavia, il segno clinico più importante della CHF è la congestione, e in particolare l'edema polmonare. L'edema polmonare mette in pericolo la sopravvivenza del paziente e ne riduce la qualità della vita. Il trattamento della congestione è quindi la priorità.

Gli obiettivi principali nella gestione di CHF sono:

- ▶ combattere la ritenzione di liquidi (con diuretici),
- ▶ contrastare il sistema RAAS (con ACE-inibitori, antagonisti dei recettori dei mineralcorticoidi e, possibilmente, degli antagonisti dei recettori dell'angiotensina),
- ▶ ottimizzare la pressione sanguigna e la resistenza vascolare sistemica (con ACE inibitori, limitando con moderazione l'assunzione di sodio, e fornendo farmaci con effetti di vasodilatazione come amlodipina e/o pimobendan),
- ▶ sostenere la contrattilità cardiaca (agenti inotropi, come il pimobendan),
- ▶ controllare le aritmie.

DIAGNOSI E STADIAZIONE



Stadiazione del paziente con DMVD

Una corretta diagnosi e la stadiazione della malattia di ciascun paziente è essenziale per migliorare la qualità e l'aspettativa della vita dei cani con insufficienza cardiaca congestizia.

Stadio	Descrizione	
A	Cani ad alto rischio di malattie cardiache ma senza soffio o altra evidenza clinica, ad es. razze a rischio, malattia sistemica concomitante con implicazioni cardiovascolari	asintomatico
	Cani con un soffio cardiaco ma senza altri segni clinici	
B	B1 La diagnostica per immagini non rileva anomalie	
	B2 La radiografia e/o l'ecocardiografia indicano alterazioni strutturali	
C	Cani che hanno (o hanno avuto) segni clinici di insufficienza cardiaca congestizia e / o segni legati a un deficit della gittata cardiaca, quali, ad esempio intolleranza all'esercizio e debolezza	gravità
	C_A Insufficienza cardiaca acuta che richiede il ricovero in ospedale	
	C_C Insufficienza cardiaca cronica che può essere gestita a casa	
D	Cani con insufficienza cardiaca allo stadio terminale, difficile da gestire e poco (o non) reattiva al trattamento standard (insufficienza cardiaca refrattaria)	
	D_A Insufficienza cardiaca refrattaria acuta, che richiede il ricovero in ospedale	
	D_C Insufficienza cardiaca refrattaria cronica, che può essere gestita a casa	

Dichiarazione di consenso ACVIM 2009¹

1. J Vet Intern Med 2009;23:1142-1150 <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1939-1676.2009.0392.x>

DIAGNOSI E STADIAZIONE



Quali test fare? E quando?

Stadio A

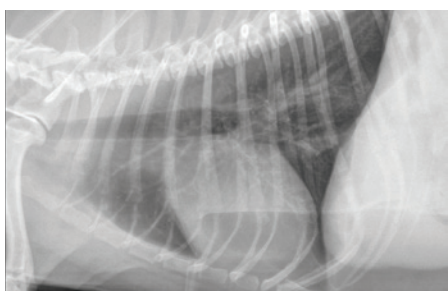
Canini ad alto rischio di malattie cardiache ma senza soffio o evidenza clinica di malattia

- ▶ Auscultazione cardiaca: in generale, purché non ci siano soffi, non sono indicati altri test.

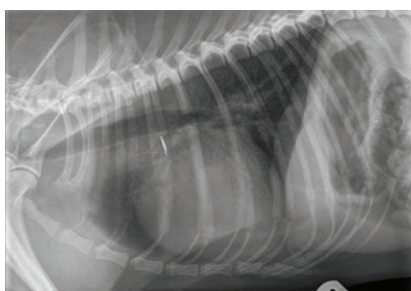
Stadio B

Canini con un soffio cardiaco ma nessun altro segno clinico

- ▶ Questo stadio è anche conosciuto come **malattia cardiaca compensata** e spesso progredisce fino a scompenso cardiaco in 3-5 anni.
- ▶ Se si ausculta un soffio sistolico, ben localizzato e caratterizzato, può essere fatta una diagnosi di rigurgito mitralico, che il più delle volte è dovuto a DMVD.
- ▶ **La radiografia** e l'ecocardiografia consentono di distinguere B1 (no cardiomegalia) da B2 (cardiomegalia).

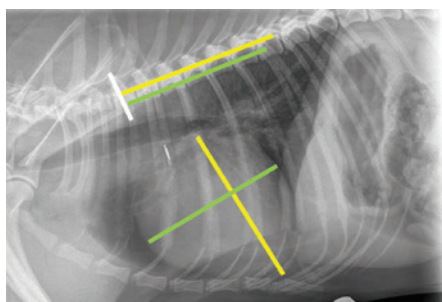


B1



B2

- ▶ Una volta rilevato un soffio, il cane dovrebbe essere monitorato più attentamente.



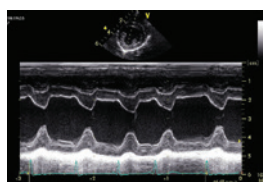
- ▶ La radiografia consente anche di calcolare il punteggio cardiaco vertebrale (VHS). La somma dell'asse lungo e dell'asse corto della silhouette cardiaca è espressa in numero di vertebre (contando da T4).
- ▶ Misurazioni più accurate dell'atrio di sinistra e dell'ingrandimento del ventricolo sinistro possono essere eseguite mediante ecocardiografia.

VHS > 10.5 suggerisce rimodellamento cardiaco (B2)

- ▶ **L'ecocardiografia** può rivelare lesioni valvolari mitraliche e incompetenza cardiaca.
- ▶ **Le misurazioni cardiache interne consentono una differenziazione più accurata tra gli stadi ACVIM B1 e B2:**
 - In B2, il rapporto tra atrio sinistro e la base dell'aorta è maggiore o uguale a 1,6 (**LA: Ao $\geq 1,6$**).
 - In B2, il diametro interno ventricolare sinistro al termine della diastole corretto per il peso corporeo è maggiore o uguale a 1,7 (**LVIDDn $\geq 1,7$**).

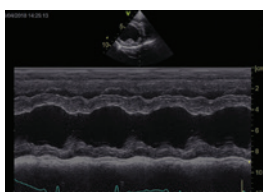
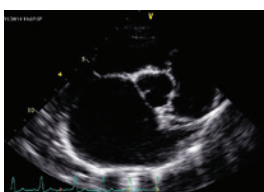
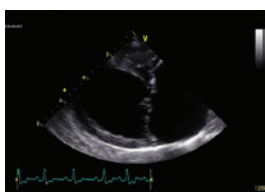
DIAGNOSI E STADIAZIONE

B1



$LA/Ao < 1.6$
 $LVIDDn < 1.7$

B2



$LA/Ao \geq 1.6$
 $LVIDDn \geq 1.7$

Stadio C e D

Canì con segni clinici passati o attuali di insufficienza cardiaca, che rispondono alla terapia (C) o refrattari (D).

- ▶ Segni clinici di insufficienza cardiaca congestizia: tachipnea, dispnea, tosse, debolezza e intolleranza all'esercizio. Il tempo medio impiegato per passare allo stadio D non è stato ben definito, ma possono passare 1-2 anni e, nel caso di una gestione ottimale dell'animale, anche di più. Tuttavia, la morte cardiaca si verifica in circa il 75% dei cani che raggiungono lo stadio C e la sopravvivenza media una volta raggiunto questo stadio è di circa 15 mesi.
- ▶ L'insieme dei segni clinici e risultati radiografici / ecografici aiuta a distinguere tra stadio B2 (patologia cardiaca compensata) e C (insufficienza cardiaca congestizia). I pazienti in stadio D includono cani con insufficienza cardiaca congestizia refrattari al trattamento. Essi possono essere ulteriormente suddivisi in casi acuti, che richiedono ospedalizzazione (D_A), e casi cronici per i quali è possibile la gestione a casa (D_C).



Cardiomegalia e edema polmonare



Edema polmonare acuto (linee B)

Questi pazienti sono DELICATI!

- ▶ **Pazienti acuti: minimizzare lo stress! Se necessario, ritardare la diagnostica.**

Ecocardiografia (se sicura!): valutare le dimensioni LA, le linee B, le effusioni

Radiografia (se sicura!): identificare l'edema polmonare

Esami del sangue: Hct, USG / UA, creatinina, TP, elettroliti, NT-pro-BNP

- ▶ **Pazienti cronici: il follow-up è essenziale!**

Esami del sangue e analisi delle urine

Pressione sanguigna

Frequenza respiratoria durante il sonno/
a riposo

Radiografie (se necessario)

Ecocardiografia (eseguita periodicamente
per monitorare la progressione della
malattia e identificare inaspettati
cambiamenti di condizione)

ECG/Holter cardiaco per aritmie, NT-pro-BNP



Trattamento dei pazienti con DMVD in base al loro stadio

Stadio A

Cani ad alto rischio di malattie cardiache ma senza soffio né evidenza clinica

- ▶ Nessun trattamento

Stadio B1

Cani con un **soffio al cuore** ma senza cardiomegalia o altri segni clinici

- ▶ Nessun trattamento

Stadio B2

Cani con un **soffio al cuore e cardiomegalia** ma nessun altro segno clinico

- ▶ Pimobendan
- ▶ ACE-inibitori

Stadio Ca

Cani con segni di **insufficienza cardiaca congestizia acuta** che richiedono il ricovero in ospedale
Ossigeno, ventilazione, rimozione del liquido congestizio in presenza di distress respiratorio, restrizione all'esercizio, considerare sedazione / ansiolitici, restrizione dietetica del sodio

- ▶ Bolo Furosemide IV ± infusione a velocità costante (CRI)
- ▶ Sodio nitroprussiato CRI
- ▶ Pimobendan IV / PO
- ▶ Nitroglicerina per via topica

Stadio Cc

Cani con segni di **insufficienza cardiaca congestizia cronica** trattato a casa

- ▶ Diuretico d'ansa PO (furosemide o torasemide)
- ▶ Pimobendan PO
- ▶ ACE-inibitore (enalapril, benazepril, ramipril, imidapril)
- ▶ Spironolattone
- ▶ Restrizione dietetica del sodio (moderata) e, se necessario, integrazione di potassio

DMVD è una cosiddetta malattia chirurgica. Tuttavia, il trattamento chirurgico non è generalmente fattibile nei cani e la terapia sintomatica è un'alternativa accettata e comprovata. Questa terapia include sempre diuretici

Stadio D

Cani con **insufficienza cardiaca congestizia refrattaria** al trattamento standard

▶ **Il trattamento è come nella fase Cc, con l'aggiunta di:**

- ▶ Aumento della dose di furosemide, aggiunta/passaggio alla torasemide
- ▶ Idroclorotiazide (diuretico, per il blocco sequenziale del nefrone)
- ▶ Amlodipina
- ▶ Rimozione del fluido (toracentesi o addominocentesi)

DIURETICI D'ANSA



Diuretici d'ansa: la pietra angolare della terapia di CHF

L'uso di diuretici d'ansa rappresenta la pietra angolare nella terapia per la gestione di cani con insufficienza cardiaca congestizia. La furosemide è stata a lungo il pilastro del trattamento anti-congestizio, ma ora c'è una alternativa, la torasemide (UpCard®).

Furosemide vs. torasemide

Rispetto alla furosemide, la torasemide presenta una migliore biodisponibilità, una emivita più lunga e un effetto più duraturo. La torasemide è efficace con la singola somministrazione giornaliera, piuttosto che 2-4 volte al giorno, il che potrebbe migliorare la compliance del proprietario.

	Furosemide	Torasemide
Biodisponibilità	<80%	80-100%
Emivita	da 1 a 2h	8h
Durata dell'effetto	6h	12h
Tempi di somministrazione	da 2 a 4 volte / die	da 1 a 2 volte / die

Yakatan *et al*, Res Commun Chem pathol Pharamcol 1979

Uechi *et al*, J Vet Med Sci, 2003

Hori *et al*, Am J Vet Res 2007

Plumb, Plumb's Veterinary drug handbook, 2015

Alcuni studi suggeriscono che la torasemide, oltre all'effetto diuretico, potrebbe avere un effetto anti-aldosteronico e vasodilatatorio.

Come per la furosemide, deve essere utilizzato il dosaggio minimo efficace e i cani devono essere monitorati per la funzione renale e anomalie elettrolitiche.

La mancanza di dati clinici su torasemide nei cani con CHF ha portato alla conduzione del più ampio studio clinico mai effettuato in cardiologia veterinaria "Efficacia a breve termine e Sicurezza di Torasemide rispetto a Furosemide: lo Studio TEST". Questo studio ha esaminato la torasemide come diuretico di prima linea, piuttosto che come un farmaco di salvataggio.

Proprietà della torasemide

- ▶ Diuretico d'ansa
- ▶ Riduce i segni clinici di CHF
- ▶ Effetto anti-aldosteronico
 - ▶ Effetto vasodilatatore
- ▶ Riduce il rimodellamento del miocardico

Vantaggi della torasemide



80-100%

Elevata biodisponibilità orale



8 ore

Emivita prolungata:
azione diuretica
più potente e duratura



da 12 a 24 ore

Attività diuretica protratta



Appetibile il 94% dei cani

accetta spontaneamente
la compressa

TORASEMIDE: LO STUDIO TEST



Toraseptide: lo studio TEST

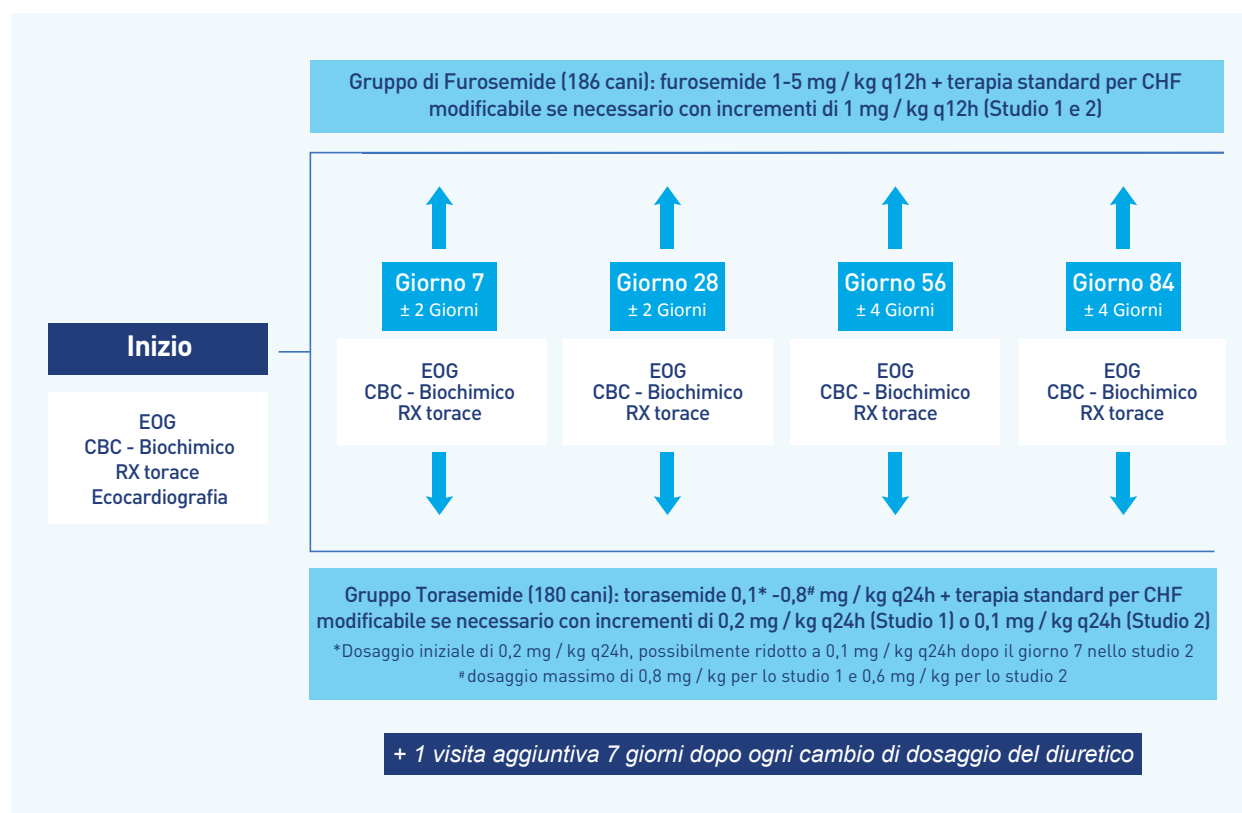
Questo studio multicentrico internazionale prospettico, cieco, con gruppo di controllo, ha confrontato la torasemide e la furosemide nella gestione dell'insufficienza cardiaca congestizia in un'ampia popolazione di cani². È il primo studio che compara l'utilizzo della torasemide e furosemide nella gestione della CHF in una popolazione così ampia e, con **366 cani** arruolati, è il più ampio studio mai effettuato in cardiologia veterinaria a livello mondiale.

Obiettivi dello studio:

- ▶ comparare la percentuale di **successo terapeutico**³ tra la torasemide una volta al giorno e la furosemide due volte al giorno,
- ▶ comparare il **tempo necessario a raggiungere l'endpoint cardiaco** (morte cardiaca spontanea, eutanasia per insufficienza cardiaca o peggioramento della classe CHF).

La popolazione dello studio era costituita da cani con insufficienza cardiaca congestizia (CHF) causata da degenerazione della valvola mitrale.

I cani (n = 366) hanno ricevuto furosemide PO (1-5 mg / kg) ogni 12 ore o torasemide PO (0,1-0,8 mg / kg) ogni 24 ore + terapia standard per CHF, per un periodo di 3 mesi.



2. Short-Term Efficacy and Safety of Torasemide and Furosemide in 366 Dogs with Degenerative Mitral Valve Disease: The TEST Study. Valérie Chetboul, Jean-Louis Pouchelon, Julie Menard, Julie Blanc, Loïc Desquilbet, Amandine Petit, Sandrine Rougier, Laurence Lucats, Frédérique Woehrlé. Journal of Veterinary Internal Medicine 2017 [DOI 10.1111/jvim.14841]. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jvim.14841/epdf>

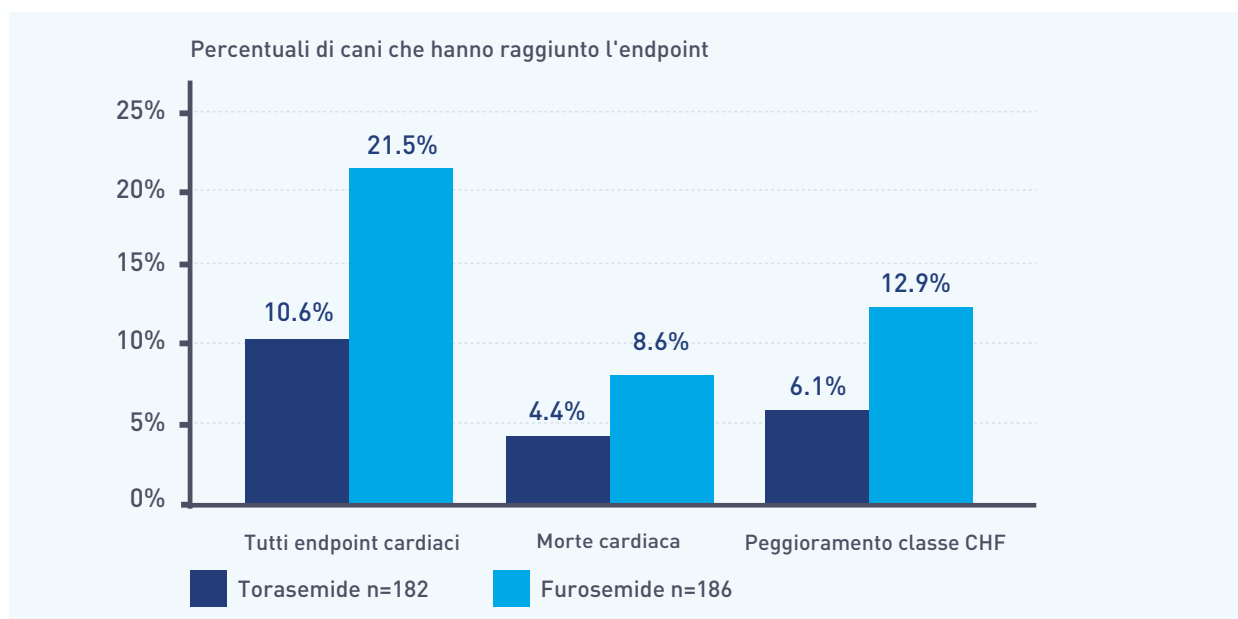
3. Definito come mantenimento o miglioramento dei segni clinici e dell'edema polmonare per i cani che richiedono un aggiustamento della terapia diuretica esistente al momento di inclusione nello studio.

TORASEMIDE: LO STUDIO TEST

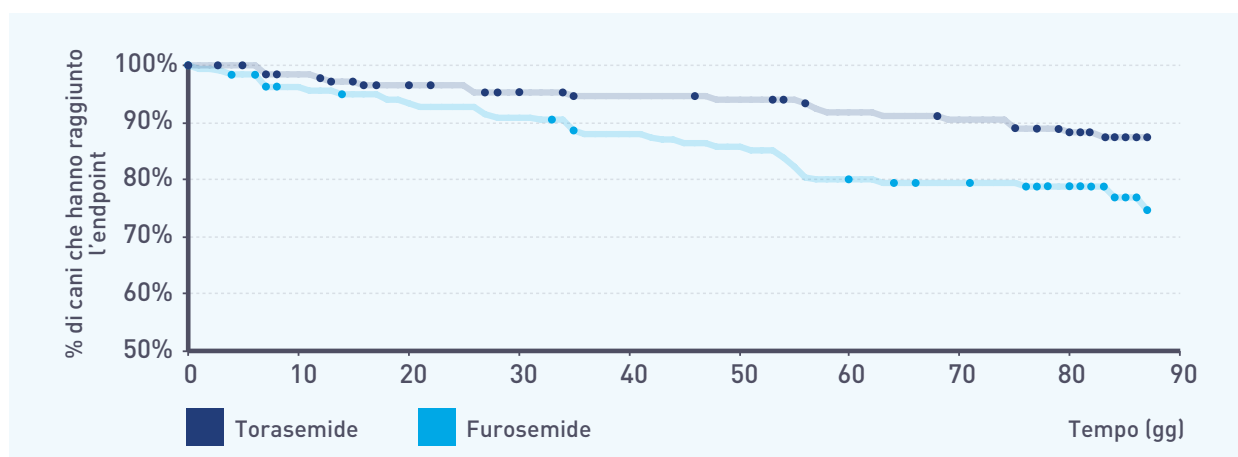
24

Torasemide: durata d'azione prolungata e ugualmente efficace

I risultati dello studio TEST hanno dimostrato, mediante l'analisi di non inferiorità della percentuale di successo del trattamento in ciascun gruppo, che la torasemide è **efficace quanto la furosemide** per il trattamento dell'insufficienza cardiaca congestizia. Nel gruppo torasemide il numero di cani che ha raggiunto l'endpoint cardiaco è stato inferiore rispetto a quello del gruppo furosemide:



In aggiunta, la torasemide ha aumentato il tempo di sopravvivenza degli animali rispetto agli animali trattati con furosemide.



È importante sottolineare che la torasemide ha **dimezzato il rischio di raggiungere l'endpoint cardiaco** rispetto all'utilizzo della furosemide. In altre parole, il trattamento con torasemide rispetto a furosemide ha ridotto il rischio di morte cardiaca e di peggioramento della classe CHF. Questi risultati suggeriscono una **maggiore** e una **migliore qualità della vita**, che si aggiungono al vantaggio della **singola dose orale giornaliera** e alla **migliore biodisponibilità**.

Ai cani con CHF vengono spesso prescritti numerosi farmaci. Ridurre la frequenza di somministrazione dei farmaci può aiutare ad aumentare la **compliance** dei proprietari e quindi contribuire al successo del trattamento.

CONCLUSIONI



Efficacia

- ▶ Questi risultati confermano l'**efficacia della torasemide** per il trattamento della CHF nei cani.



Maggiore convenienza

- ▶ **La torasemide usata una volta al giorno è efficace** quanto la furosemide usata due volte al giorno, migliorando potenzialmente la compliance.



Azione prolungata

- ▶ **La torasemide è un diuretico d'ansa efficace ad azione prolungata** caratterizzato da una durata doppia rispetto a quella della furosemide ed una **maggiore biodisponibilità**. Questo permette la singola somministrazione giornaliera.



Maggior sopravvivenza

- ▶ L'utilizzo della torasemide ha **dimezzato** il rischio di raggiungere l'endpoint cardiaco rispetto all'utilizzo di furosemide. **Il trattamento con torasemide riduce il rischio di morte e peggioramento della classe di CHF.** Questi risultati suggeriscono una **migliore qualità della vita**.



Trattamento di prima linea

- ▶ L'utilizzo di torasemide in prima linea potrebbe **migliorare la compliance del proprietario**, potenzialmente contribuendo al **successo terapeutico**.

UpLife[♥] Expert Panel



Clarke E. Atkins,
DVM, DACVIM (Internal
Medicine, Cardiology)
Distinguished Professor
Emeritus
North Carolina State
University, USA



Valérie Chetboul,
DVM, PhD, DECVIM
(Cardiology)
Professor
École Nationale
Vétérinaire d'Alfort,
France



Eric Bomassi,
DVM, Dipl. DESV-MI
(Cardiology)
Centre Hospitalier
Vétérinaire des Cordeliers,
Meaux, France



Dave Dickson,
MRCVS, RCVS Recognized
Specialist in Veterinary
Cardiology
Staff Cardiologist,
HeartVets, South Wales,
UK



Oriol Domenech,
DVM, DECVIM
(Cardiology)
Head of the Cardiology
Department
Veterinary Institute of
Novara, Italy



Nicolai Hildebrandt,
DVM, DECVIM
(Cardiology)
Klinik für Kleintiere
Universität Geissen,
Germany



Anna Tidholm,
DVM, PhD, DECVIM-CA
AniCura Animal Hospital
Albano, Sweden



Nicole Van Israël,
DVM, MSc, DECVIM
(Internal Medicine,
Cardiology)
Founder and Director,
Acapulco Vet, Stavelot,
Belgium

UpLife[♥]

Vétoquinol Italia S.r.l.
Via Piana, 265 - 47032 Bertinoro (FC) Italy
Tel. +39.0543.462411 - Fax +39.0543.448644
www.vetoquinol.it - italy@vetoquinol.com
www.vetoquinol-contact.it

vetoquinol
ACHIEVE MORE TOGETHER