- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.140.186.201 Mon, 29 Apr 2024, 00:07:06

La tripla/quadrupla terapia antineurormonale nello scompenso cardiaco tra dubbi, evidenze scientifiche e buon senso clinico

Gianfranco Sinagra, Gastone Sabbadini, Massimo Zecchin, Andrea Di Lenarda

Dipartimento Cardiovascolare, Azienda Ospedaliero-Universitaria Ospedali Riuniti, Trieste,
Dipartimento di Scienze Cliniche Morfologiche e Tecnologiche, Università degli Studi, Ospedale di Cattinara, Trieste

Key words:
ACE-inhibitors; Aldosterone receptor-antagonist; Angiotensin II receptor-blockers; Beta-blockers; Heart failure.

Anti-neurohormonal pharmacological agents successfully tested in randomized controlled trials over the last two decades – firstly angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACE-I), then beta-blockers (BB) and more recently aldosterone receptor-antagonists (ARA) and angiotensin II receptor blockers (ARB) – have significantly contributed to increase the chance of favorable outcomes in patients with chronic heart failure. An ACE-I and a BB, usually combined with diuretics and often with digoxin, continue to represent the cornerstones for the treatment of heart failure; moreover, most patients who are taking these drugs are now expected to receive as add-on therapies also an ARA and/or an ARB.

However, as the number of available drugs increases coupled with the hope of greater clinical benefits, these more complicated pharmacological options are destined to generate even more controversy. Now, much debate is over to which triple (ACE-I + BB + ARA or ARB) and quadruple (ACE-I + BB + ARA + ARB) therapies may be offered. Current guidelines do not fully address the aim of providing straightforward guidance about what should be the third drug of the triple therapy and as to whether or not quadruple therapy may have any role in the present-day heart failure management. Adapting any pharmacological strategy – based upon both scientific evidence and clinical reasoning – to the specific profile of the individual patient can be helpful to circumvent uncertainties and errors in daily practice of medicine and make the best use of currently available drugs.

(G Ital Cardiol 2007; 8 (9): 559-567)

© 2007 AIM Publishing Srl

Ricevuto l'1 giugno 2007; accettato il 4 luglio 2007.

Per la corrispondenza:

Prof. Gianfranco Sinagra

S.C. di Cardiologia
Polo Cardiologico
Ospedale di Cattinara
Strada di Fiume, 447
34100 Trieste
E-mail:
gianfranco.sinagra@aots.sanita.fvg.it

"Adducere inconveniens non est solvere argumentum"
(Addurre eccezioni non serve a risolvere la questione – Publilio Siro)

Introduzione

Il trattamento farmacologico dello scompenso cardiaco (SC) cronico rappresenta uno degli argomenti più intensamente investigati nel corso degli ultimi 20 anni e innegabili appaiono i progressi compiuti in tale lasso di tempo, specie alla luce della stagnazione nei risultati che per i precedenti decenni aveva caratterizzato la ricerca in questo settore.

Nella lunga stagione dei grandi trial clinici è andata maturando e consolidandosi un'evidenza che trova oggi sintesi in un modello di strategia farmacologica centrato sull'impiego di agenti in grado di contrastare la complessa disregolazione neurormonale che caratterizza la sindrome[1].

In tal senso, gli antagonisti del sistema renina-angiotensina-aldosterone (SRAA) – inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-I), antagonisti recettoriali dell'aldosterone (ARA) bloccanti recettoriali dell'angiotensina II (ARB) – e quelli del sistema simpatico-adrenergico (SSA) – betabloccanti (BB) – sono gli unici farmaci per i quali esista una documentazione di efficacia, oltre che su sintomi, capacità funzionale, funzione ventricolare e ospedalizzazioni, anche sui maggiori endpoint di mortalità[2-19]. Pertanto, essi vanno considerati i capisaldi dell'attuale trattamento farmacologico convenzionale dello SC.

Nonostante non sia mai stato chiaramente evidenziato un beneficio prognostico[20,21], continuano tuttavia ad essere raccomandati e ampiamente impiegati anche farmaci "storici" quali i diuretici e la digitale, i primi in virtù della loro unicità nel contrastare rapidamente ed efficacemente un meccanismo fisiopatologico chiave (ritenzione di acqua e sodio) per l'espressività clinica della sindrome (congestione polmonare e periferica), la seconda grazie alla sua capacità di migliorare significativamente la qualità di vita dei pazienti (riduzione dei sintomi e del rischio di ospedalizzazione).

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.140.186.201 Mon, 29 Apr 2024, 00:07:06

Trattamento farmacologico dello scompenso cardiaco

"Omnia sunt incerta, cum a iure discesseris"
(Tutte le cose ti diverranno incerte, qualora tu ti dovessi allontanare dal diritto – Anonimo)

L'attuale trattamento farmacologico dello SC – finalizzato al raggiungimento dell'inibizione più completa possibile del SRAA e del SSA – trova nel processo di graduale implementazione dei vari farmaci (*add-on fashion*) e delle relative dosi (*up titration*) lo stratagemma per massimizzare il beneficio clinico minimizzando nel contempo i problemi di tollerabilità.

Con riferimento alle linee guida di più recente pubblicazione[22,23], per i pazienti appartenenti allo stadio A (questo stadio, che non trova un corrispettivo nel documento promulgato dalla Società Europea di Cardiologia [ESC], include i soggetti asintomatici senza dimostrabile danno strutturale cardiaco, ma ad alto rischio di sviluppare in futuro un quadro di SC) la Task Force dell'American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) raccomanda l'applicazione di tutte le misure di prevenzione primaria e secondaria della malattia aterosclerotica e indica come potenzialmente utile, e quindi consigliabile, il trattamento con ACE-I (o, in caso di intolleranza, con ARB) in tutti i pazienti con diabete mellito o documentata malattia aterosclerotica.

Nei pazienti asintomatici con frazione di eiezione ventricolare sinistra (FEVS) <40-45% (disfunzione ventricolare sinistra asintomatica, classe NYHA I, dell'ESC – stadio B dell'ACC/AHA), le terapie di comprovata efficacia sono quella con ACE-I (o, in caso di intolleranza, con ARB), con BB e, limitatamente ai casi con recente infarto miocardico, con ARA; l'impiego della digitale è contemplato solo nei casi con concomitante fibrillazione atriale. Da notare che: 1) per l'ACC/AHA vanno riferiti allo stadio B tutti i soggetti asintomatici con evidenza di disordine strutturale cardiaco, intendendo con ciò includere non solo quelli con ridotta FEVS, ma anche quelli con pregresso infarto miocardico, rimodellamento ventricolare, incluse ipertrofia e dilatazione, valvulopatie (a prescindere dai valori di FEVS); 2) le linee guida europee restringono il campo d'impiego del BB ai casi con disfunzione ventricolare sinistra asintomatica postinfartuale, mentre in quelle statunitensi l'indicazione a questa forma di trattamento è estesa a tutti i pazienti inclusi nello stadio B, indipendentemente dalla presenza o meno di pregresso infarto miocardico.

Per tutti i pazienti sintomatici con FEVS <40-45% (SC sintomatico, classe NYHA II/aggravamento di SC, classe NYHA III-IV dell'ESC – stadio C, SC pregresso o attuale, dell'ACC/AHA), la terapia standard include, oltre all'ACE-I (o, in caso di intolleranza, l'ARB), al BB e al diuretico, un ARA (nei casi con SC lieve, classe NYHA II, postinfartuale e in quelli con SC moderatamente severo/severo, classe NYHA III-IV, ad eziologia ischemica e non), un ARB (come addizione nei casi persistentemente sintomatici, classe NYHA ≥II, nonostante ottimizzazione della terapia con diuretico, ACE-I e BB) e la digitale (nei pazienti persistentemente sintomatici, classe NYHA ≥II, nonostante ottimizzazione della terapia antineurormonale e indipendentemente dal tipo di ritmo cardiaco).

Infine, per i casi con SC avanzato (SC terminale, classe NYHA IV, dell'ESC, stadio D, SC refrattario, dell'ACC/AHA), la gestione della sindrome necessita di interventi specialistici e può prevedere, oltre all'impiego dei presidi farmacologici convenzionali precedentemente esposti, misure non convenzionali di tipo farmacologico e non, con finalità palliative o di ponte verso il trapianto.

Salvo controindicazioni o intolleranza e a prescindere dal grado di disfunzione ventricolare e/o compromissione funzionale, ACE-I e BB debbono essere somministrati il più precocemente possibile. Un corretto approccio prevede inizialmente l'impiego dell'ACE-I e, nei casi sintomatici, del diuretico, con la successiva aggiunta del BB. L'ACE-I va somministrato in modo incrementale sino al raggiungimento delle dosi ottimali (vale a dire quelle dimostratesi efficaci nei grandi trial) o, in subordine, quelle massime tollerate. La prassi d'impiego del diuretico è invece più flessibile, con una modulazione del dosaggio in funzione della severità della ritenzione idrosalina. Dopo ottimizzazione della terapia con ACE-I e diuretico, il trattamento con BB va avviato nel rispetto di un consolidato protocollo gestionale che prevede, tra l'altro, l'accertamento preliminare della stabilità clinico-emodinamica e della tollerabilità acuta mediante somministrazione di dose-test, nonché l'attenta monitorizzazione clinica durante tutta la fase di titolazione, che deve essere graduale partendo da piccole dosi sino ad arrivare a quelle ottimali o massime tollerate.

Con riferimento agli altri agenti farmacologici che, al pari degli ACE-I, interferiscono con l'attività del SRAA, l'impiego degli ARA non solo va circoscritto alle situazioni in cui ne è stata avvallata l'efficacia, ma anche ai modi in cui ne è stata documentata la sicurezza d'impiego, vale a dire a basse dosi ed esclusivamente in presenza di un basso profilo di rischio renale.

L'impiego degli ARB, indipendentemente se in sostituzione o in alternativa agli ACE-I, necessita delle stesse precauzioni previste per l'implementazione di questi ultimi. Nei pazienti con SC lieve/moderato che, al momento di dover avviare la terapia con l'ACE-I, si trovino già in trattamento con un ARB per altre ragioni (ad esempio, ipertensione arteriosa), il mantenimento di quest'ultimo in sostituzione dell'ACE-I può costituire una scelta ragionevole e legittima pur mancando una chiara evidenza scientifica che supporti direttamente tale strategia.

Infine, la digitale rappresenta un farmaco di seconda linea e, pertanto, l'opportunità o meno del suo im-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.140.186.201 Mon, 29 Apr 2024, 00:07:06

piego viene presa in considerazione a trattamento già in atto con diuretico, ACE-I, BB e, nei casi indicati, ARA o ARB. Tuttavia, nei pazienti che stanno già assumendo digitale al momento di avviare la terapia con ACE-I e BB, il farmaco non va sospeso se non, eventualmente, dopo l'introduzione e la stabilizzazione della terapia antineurormonale.

Controversie sul trattamento farmacologico dello scompenso cardiaco

"Video meriora proboque, deteriora sequor"
(Vedo le cose migliori e le approvo,
ma seguo quelle peggiori – Ovidio)

A 20 anni dal giustificato entusiasmo che accolse la pubblicazione dei risultati del CONSENSUS[2] – prima inequivocabile documentazione di efficacia di una strategia farmacologica fondata sull'antagonismo neurormonale in pazienti con SC – l'impatto epidemiologico, clinico, sociale ed economico esercitato dalla sindrome ha assunto proporzioni tali da giustificarne ampiamente la ricorrente identificazione come "nuova epidemia del XXI secolo"[24,25].

Nonostante i favorevoli trend osservati nelle coorti di pazienti di più recente arruolamento[26,27] va, infatti, riconosciuto che l'entità dei benefici clinici evidenziati nei trial randomizzati e controllati ha trovato riscontro solo parziale a livello di comunità, ove i tassi di mortalità e ospedalizzazione restano inaccettabilmente elevati[28,29].

Ragioni imputabili ad oggettive carenze nell'evidenza scientifica[30,31], ad inadeguatezze nell'agire clinico quotidiano[32,33] e al formato troppo elitario e poco pragmatico delle linee guida[34,35] sono state addotte a spiegazione di questo fatto. Tuttavia, alle formali prese di coscienza non hanno fatto seguito sostanziali inversioni di rotta nel *modus operandi* nell'ambito dei trial clinici, della pratica clinica e delle stesse società scientifiche. È su questo terreno favorente che si è innestata la maggior parte delle attuali controversie sul trattamento farmacologico dello SC[36,37], spesso primariamente riconducibili ai limiti insiti nel dato scientifico, ma altrettanto frequentemente alimentate e ingigantite da fenomeni di distorsione nella sua interpretazione, diffusione e applicazione.

Alcune di queste sono di carattere generale – coinvolgenti tutte le classi di farmaci sino ad oggi testate nello SC – rappresentando la ragione fondamentale della scarsa generalizzabilità delle linee guida a sottogruppi di pazienti ignorati dai grandi trial clinici. Metanalisi e subanalisi si sono affannate a trovare conferma dell'efficacia e della tollerabilità dei vari trattamenti indipendentemente dalle caratteristiche demografiche e cliniche di base dei pazienti arruolati[38,39], ma la verità è che, con pochissime eccezioni[19], l'evidenza scientifica attualmente disponibile su questi argomenti, le cui implicazioni pratiche hanno un peso enorme dal momento che riguardano la maggioranza dei pazienti incontrati nella comunità, continua ad essere indiretta e parziale e, pertanto, del tutto insufficiente per poter trarre conclusioni definitive.

Molteplici altre dispute rivestono invece carattere più specifico – vale a dire sono inerenti alle singole classi di farmaci impiegate per il trattamento dello SC – ma comunque riguardano aspetti essenziali quali ad esempio quelli della relazione dose-risposta, dell'equivalenza o meno dei vari agenti della medesima classe, delle possibili interferenze farmacologiche. Anche in questo caso, con pochissime eccezioni[40], per la stragrande maggioranza di esse non c'è ancora una soluzione definitiva[41,42].

Ma la controversia che meglio compendia l'insieme delle contraddizioni che animano il dibattito sul trattamento farmacologico dello SC – quella che più di ogni altra mette a nudo i limiti dell'attuale comprensione fisiopatologica della sindrome, gli espedienti volti a privilegiare la positività del risultato scientifico alla sua reale utilità pratica, le circonlocuzioni semantiche usate per aggirare la sostanza dei problemi, i comportamenti pratici talvolta immotivatamente rinunciatari – è certamente rappresentata dalla tripla/quadrupla terapia.

Tripla/quadrupla terapia dello scompenso cardiaco – 1

"Hosti non solum dandam esse viam ad fugiendum,
sed etiam muniendam"
(Al nemico non solo bisogna concedere una via di fuga,
ma anche rendergliela sicura – Scipione l'Africano)

Al di là delle diversificate responsabilità identificate per spiegare il fatto che i favorevoli dati di mortalità e morbilità evidenziati nei trial clinici non avessero trovato pieno riscontro nella pratica clinica, nel tempo è maturata la crescente percezione che l'impatto delle nuove terapie sia stato inferiore alle attese anche nell'ambito dei pazienti trattati in modo ottimale.

A cavallo tra gli anni '80 e '90 furono i risultati del CONSENSUS[2] e, di seguito, quelli altrettanto favorevoli degli studi SOLVD[3,4] ad accendere e alimentare grandi aspettative tra coloro i quali, occupandosi di SC e del suo trattamento, sino ad allora avevano dovuto confrontarsi con l'amara realtà di una sindrome gravata da una prognosi estremamente severa a breve termine (mortalità a 12 mesi >15% in pazienti in classe NYHA II-III e >50% in quelli in classe NYHA IV)[2-4] avendo come uniche armi terapeutiche a disposizione la digitale e i diuretici.

Per una sorta di legge del contrappasso, sono stati proprio i dati a lungo termine di questi stessi studi a smorzare, circa un decennio dopo, gli entusiasmi iniziali. Nel follow-up a 10 anni del CONSENSUS[43,] la mortalità dei pazienti randomizzati ad enalapril e di

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.140.186.201 Mon, 29 Apr 2024, 00:07:06

quelli a placebo era, rispettivamente, 96.1% e 100%, mentre la mortalità a 12 anni negli studi SOLVD[44] risultava – nel Treatment Arm – del 79.8% con enalapril e dell'80.4% con placebo e – nel Prevention Arm – del 50.9% con enalapril e del 56.4% con placebo. Il beneficio legato all'impiego dell'ACE-I era evidente per i primi 3-4 anni di terapia per poi svanire gradualmente nel corso del successivo follow-up; in termini di beneficio netto, il trattamento attivo era associato ad un prolungamento della sopravvivenza di circa 9 mesi.

Prescindendo dal dato di significatività statistica che, pur nell'ambito di una indiscutibile legittimità scientifica, talvolta rischia di generare conclusioni con scarso riscontro nel dato clinico oggettivo[30], e in attesa di conoscere definitivamente l'effetto sulla sopravvivenza a lungo termine della terapia con BB, il messaggio che sembra emergere è che, per quanto efficaci, le nuove terapie fondate sull'antagonismo farmacologico neurormonale non sono in grado di bloccare, né tanto meno di invertire, il decorso inesorabilmente progressivo della sindrome. Una delle argomentazioni che è stata addotta più frequentemente nel tentativo di spiegare questo fatto è che le strategie attualmente impiegate sono in grado di contrastare solo in parte la complessa costellazione di sistemi biologici che risultano iperattivati nello SC[45].

In sintonia con questa interpretazione prevalente, negli ultimi anni sono state avviate sperimentazioni cliniche su vasta scala per testare l'efficacia di antagonisti delle endoteline, del fattore di necrosi tumorale-α, delle endopeptidasi neutre, della vasopressina, ma tale linea di ricerca ha finito per scontrarsi con una realtà fisiopatologica ben più complessa e molto meno maneggiabile di quanto inizialmente immaginato, come ampiamente dimostrano i deludenti risultati ottenuti[46-49]. In verità, avvisaglie che il perseguimento di un esasperato antagonismo neurormonale potesse rivelarsi meno benefico di quanto teoricamente assunto si erano già intraviste a carico dei due principali sistemi che risultano iperattivati nello SC, vale a dire il SRAA e il SSA[10,50-52].

Questo dovrebbe indurre a riflettere su un approccio interpretativo che ha portato – in una sorta di rigida contrapposizione – ad etichettare alcuni sistemi come "deleteri" (SRAA, SSA, endoteline, vasopressina, vasopeptidasi, citochine) ed altri come "benefici" (ossido nitrico, peptici natriuretici, prostaglandine, chinine), senza tenere in debito conto il fatto che, in realtà, un "dualismo" si manifesta anche nell'ambito di ciascun sistema (ove spesso coesistono risposte biologiche favorevoli e sfavorevoli) e può ritrovarsi persino nella medesima risposta biologica (che, a seconda delle circostanze, può assumere valenze opposte). È possibile pertanto che una visione meno "inimichevole" dei SRAA e SSA – che, ponendo un freno all'antagonismo farmacologico, eviti il completo smantellamento del supporto emodinamico da essi fornito – consenta all'organismo di disporre di una "via di fuga sicura" quando il reclutamento di un residuo di attività neurormonale diventa critico per il mantenimento della omeostasi cardiocircolatoria[53]. In realtà, l'efficacia clinica di qualsivoglia strategia farmacologica antineurormonale non può prescindere dalla sua praticabilità, vale a dire dalla sua tollerabilità e sicurezza d'impiego. A maggior ragione se si tratta della tripla/quadrupla terapia.

Tripla/quadrupla terapia dello scompenso cardiaco – 2

"Domina omnium et regina ratio"
(La ragione sia padrona e regina di tutti – Cicerone)

Per affrontare compiutamente il problema della tripla/quadrupla terapia, è necessario procedere ragionando per livelli successivi di intervento. Al primo livello si posiziona la terapia con ACE-I e BB. L'evidenza scientifica maturata con queste due classi di farmaci[2-7,14-19] è talmente robusta da far considerare il binomio ACE-I + BB come inamovibile e dal quale nessuna strategia può ragionevolmente prescindere[8-13]. È fatto salvo solo il caso in cui sussistano controindicazioni assolute o intolleranza, eventualità che se riferita all'ACE-I ha come alternativa (obbligata) e trova (possibile) soluzione nell'impiego di un ARB.

Il gradino successivo è quello della tripla terapia, vale a dire l'impiego – in aggiunta all'ACE-I e al BB – di un ARA o, in alternativa, di un ARB. Per quanto riguarda la tripla terapia nella versione ACE-I + BB + ARA, si tratta di una combinazione farmacologica per la quale l'evidenza scientifica di riferimento è quella prodotta dagli studi RALES[8] ed EPHESUS[9]. Il primo ha valutato l'addizione dello spironolattone in pazienti con SC sistolico severo (classe NYHA III-IV) trattati con diuretico, digitale, ACE-I e, in una minoranza dei casi (11%), anche con BB. Nel secondo è stato invece analizzato l'effetto dell'eplerenone in pazienti con disfunzione sistolica ventricolare sinistra postinfartuale, asintomatici o con SC lieve (classe NYHA II), il cui trattamento includeva il diuretico, la digitale, un ACE-I e, nel 75% dei casi, un BB. In entrambi gli studi, l'entità del beneficio emerso in termini di riduzione della mortalità totale è tale da far ritenere assolutamente raccomandabile l'impiego di questi farmaci nell'ambito degli specifici contesti clinici in cui essi sono stati testati. Su questo punto, le linee guida europee e statunitensi sono esplicite e concordi[22,23].

Viceversa, per la tripla terapia in versione ACE-I + BB + ARB il dato scientifico è in qualche misura contraddittorio. Dallo studio Val-HeFT[10], che aveva arruolato pazienti in trattamento con ACE-I (93%), BB (35%) e ARA (5%), è emerso un trend sfavorevole sulla sopravvivenza nel sottogruppo di pazienti che assumevano, contemporaneamente al valsartan, anche l'ACE-I e il BB. Precedentemente, anche lo studio ELITE II[50] aveva fatto sorgere alcune perplessità concernenti un possibile effetto negativo del losartan quando

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.140.186.201 Mon, 29 Apr 2024, 00:07:06

somministrato a pazienti in trattamento con BB. Questi dati sono stati successivamente mitigati dai risultati, oltre che del VALIANT[11] e dell'OPTIMAAL[12], anche da quelli più recenti dello studio CHARM[13] – in cui il 56% dei pazienti era in trattamento con ACE-I, il 55% con BB e il 21% con ARA – il quale ha documentato un beneficio del candesartan anche nei pazienti trattati contemporaneamente con ACE-I e BB.

Tre considerazioni aggiuntive meritano di essere fatte a questo proposito. La prima è che, né nel Val-HeFT[10] né tanto meno nel CHARM-Added[54], l'addizione dell'ARB all'ACE-I ha comportato una riduzione significativa della mortalità totale (beneficio solo su ospedalizzazioni per SC nel primo caso, anche su mortalità cardiovascolare nel secondo), ad eccezione del sottogruppo del CHARM con FEVS ≤40% in cui il candesartan era associato ad un effetto favorevole sulla mortalità da tutte le cause, indipendentemente dal fatto se la terapia includeva o meno anche ACE-I e/o BB[55]. La seconda è che, nei medesimi studi, sono emersi tassi di sospensione della terapia con l'ARB a causa di ipotensione/insufficienza renale/iperpotassiemia significativamente superiori a quelli osservati con placebo. La terza, infine, è che in entrambi gli studi la quasi totalità dei pazienti arruolati aveva uno SC di grado lieve/moderato (classe NYHA II-III-IV: nel Val-HeFT[10] 62, 36 e 2%, nel CHARM[13] 35, 62 e 3%).

Bisogna anche sottolineare alcuni giudizi espressi nelle linee guida europee[23] su quest'ultima combinazione farmacologica. In primo luogo, il modo eccessivamente categorico con cui è stato chiosato l'argomento dei suoi possibili effetti non favorevoli (testualmente: "... Therefore, there is no evidence that the combinations of ARBs and BBs or ARBs, ACEIs and BBs have deleterious effects ..."), in linea con una riconosciuta tendenza ad enfatizzare i risultati positivi minimizzando o misconoscendo quelli negativi[56]. In secondo luogo, la mancanza di segnali di "diritto di precedenza" per una delle due versioni della tripla terapia nell'ambito di quei pazienti che teoricamente avrebbero indicazione ad entrambe (classe NYHA III-IV). Infine, l'affermazione che l'evidenza a favore di entrambe le versioni della tripla terapia per i pazienti in classe NYHA III non è definitiva: se, nel caso degli ARA, si fa riferimento al basso numero di pazienti in concomitante trattamento con BB arruolati nel RALES[8], allora la stessa mancanza di evidenza definitiva dovrebbe valere anche per i pazienti in classe NYHA IV; allo stesso modo, se nel caso degli ARB si fa riferimento ai dati del CHARM[13], allora la stessa mancanza di evidenza definitiva vale anche per i pazienti in classe NYHA II (un terzo della popolazione totale) e, a maggior ragione, per quelli in classe NYHA IV (3% del totale).

In sintesi, qualora la decisione sia quella di intraprendere la tripla terapia, il dato complessivo appare schiacciante a favore dell'impiego della triade ACE-I + BB + ARA nei pazienti con SC moderatamente severo o severo (classe NYHA IIIb-IV) e in quelli a-paucisintomatici (classe NYHA I-II) con disfunzione postinfartuale; l'ARA va obbligatoriamente impiegato a basse dosi (spironolattone 12.5-25 mg/die, eplerenone 25-50 mg/die) ed esclusivamente nei casi con profilo di basso rischio (creatininemia <2.5 mg%, potassiemia <5.0 mmol/l). Viceversa, la triade ACE-I + BB + ARB è l'unica ad essere indicata nel sottogruppo di pazienti con SC di grado lieve non postinfartuale (classe NYHA II) e in quelli con SC moderato di qualunque eziologia (classe NYHA IIIa). Anche per questa versione della tripla terapia è necessaria un'attenta stima preliminare del rischio di ipotensione/insufficienza renale/iperpotassiemia.

Ad essere rigorosi, non esistono allo stato attuale documentazioni di efficacia della tripla terapia, in entrambe le sue versioni, nella disfunzione asintomatica non postinfartuale.

A fronte di questa ben definita bipartizione delle rispettive aree di competenza degli ARA e degli ARB che sembra lasciare poco spazio a sostanziali dubbi interpretativi, quanto più ci si allontana dagli stereotipi e ci si cala nella realtà dell'agire clinico quotidiano tanto più prendono corpo le vere ragioni d'essere delle controversie che spesso si innescano su quale triade sia da privilegiare nei singoli, specifici casi. Infatti, nella pratica clinica frequentemente si concretizzano situazioni per cui atteggiamenti terapeutici teoricamente corretti, in quanto mutuati da una stretta osservanza delle indicazioni delle linee guida, possono per svariate ragioni rivelarsi soluzioni poco vantaggiose perché gli obiettivi posti non appaiono realisticamente perseguibili stante il contesto. Gli elementi chiave che possono aiutare ad operare una scelta appropriata quando i percorsi della correttezza dell'atteggiamento terapeutico e della perseguibilità degli obiettivi sembrano divergere sono, ancora una volta, ricavabili coniugando al meglio evidenza scientifica e buon senso clinico. Un importante aspetto decisionale che può fungere da spartiacque è stabilire quale, tra riduzione del rischio di morte e contenimento della necessità di ospedalizzazione, sia l'obiettivo da privilegiare. In pazienti con SC severo, persistentemente sintomatici nonostante ottimizzazione della terapia con ACE-I, BB e diuretico, di età avanzata e con comorbilità in grado di influenzare significativamente la prognosi, spesso diventa prevalente l'obiettivo di alleviare i sintomi ed evitare l'ospedalizzazione ricorrente per cui – soprattutto quando anche il profilo di funzionalità renale si presenta poco rassicurante, come in realtà frequentemente accade in questi casi – il buon senso dice che, se tripla terapia deve essere, la scelta non può che essere a favore dell'impiego di un ARB. Al contrario, nei pazienti in classe NYHA III-IV – nei quali teoricamente possono sussistere indicazioni ad entrambe le versioni della tripla terapia – che, anche per l'assenza di comorbilità di rilievo, hanno una ben più importante aspettativa di vita, è evidente che va sfruttato fino in fondo il beneficio che in tal senso è in grado di fornire l'addizione di un ARA.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.140.186.201 Mon, 29 Apr 2024, 00:07:06

Sempre sulla base di un'attenta valutazione del profilo di comorbilità dei pazienti – e rammentando che nel RALES[8] e nell'EPHESUS[9] solo una minoranza dei pazienti arruolati aveva una creatininemia >1.5 mg% – per valori compresi tra 1.5 e 2.5 mg%, specialmente se trattasi di pazienti anziani e/o con pregressi episodi di insufficienza renale o severa iperpotassiemia, l'opportunità di aggiungere l'ARA all'ACE-I e al BB va valutata con estrema circospezione. In questi casi può essere preso in considerazione il trattamento con un ARB; tuttavia, un profilo di funzione renale sfavorevole all'impiego dell'ARA è assai probabile risulti esserlo anche nei confronti di quest'ultimo.

Infine, appare difficile negare la versione della tripla terapia che contempla l'ARB ai pazienti ipertesi e/o diabetici, specie se con concomitante nefropatia.

Ultima tappa, la quadrupla terapia.

L'evidenza sull'efficacia e la sicurezza di impiego di ACE-I, BB, ARA e ARB in associazione è oggettivamente modestissima e sostanzialmente limitata ad un'analisi (dati statisticamente non significativi) condotta su un sottogruppo di 237 pazienti (dei 4576 totali) arruolati nel CHARM[13]. Nonostante le molteplici possibilità di incrocio nell'impiego di ACE-I, BB, ARA e ARB – almeno quelle teoricamente contemplabili sulla base della tabella 22 di pagina 33 – le linee guida europee[23] non fanno alcuna menzione alla quadrupla terapia per cui non vi sono elementi per stabilire se questo approccio terapeutico sia raccomandabile o meno e, in caso affermativo, in che specifici contesti clinici lo sia. Le linee guida statunitensi[22] sono invece esplicite nel non raccomandare l'impiego combinato di ACE-I, ARA e ARB, il che precluderebbe la via non solo alla quadrupla terapia, ma anche ad una terza versione, meno consueta, di tripla terapia (quella senza BB).

Anche volendo prescindere da presupposti fisiopatologici non del tutto convincenti e da un'evidenza scientifica così modesta, i gradi di libertà che il buon senso clinico concede nel rispondere al quesito: "In quale contesto clinico può trovare applicazione la quadrupla terapia?" sono veramente pochi. Pur costruita assemblando componenti che appartengono formalmente al campo del "convenzionale", la quadrupla appare come una forma di terapia che – per l'elevato grado di antagonismo neurormonale che esprime – più che ad una rimodulazione sembra tendere allo smantellamento di sistemi biologici essenziali per il mantenimento dell'omeostasi cardiocircolatoria, ponendosi oggettivamente ai confini del "non convenzionale". È pertanto lecito immaginare che anche il più appropriato target per questo impegnativo cocktail terapeutico sia da ricercarsi nelle zone di frontiera occupate dai pazienti con SC avanzato, dove – accanto a quelli con un presente terapeutico che non può prescindere da forme estreme di intervento, farmacologico e non – esistono ancora casi suscettibili di beneficiare di un'accurata ottimizzazione delle terapie standard. In attesa di un'evidenza scientifica più sostanziale, la quadrupla terapia non può assolutamente rappresentare un approccio raccomandabile di routine, ma solo un'ultima chance a cui far ricorso in casi estremamente selezionati. Sia per la complessità delle singole terapie e delle possibili interazioni farmacologiche che per l'intrinseca delicatezza dei pazienti eleggibili, si tratta di una strategia che può essere presa in considerazione solo su specifica indicazione dello specialista, che richiede da parte di quest'ultimo un'accuratissima valutazione preliminare di tutte le possibili controindicazioni nonché una strettissima sorveglianza clinica sia nella fase di implementazione sia in quelle successive. Il setting clinico più favorevole alla sua applicazione in termini di beneficio/rischio potrebbe essere rappresentato dal sottogruppo di pazienti con ridotta FEVS e SC severo (classe NYHA IV) che – trattati in modo ottimale e stabilizzati con ACE-I, BB e ARA – restano fortemente sintomatici (classe NYHA >II).

Un'ultima considerazione – da cui si prescinde quando si affronta l'argomento della tripla/quadrupla terapia su un piano puramente accademico, ma con la quale bisogna ineluttabilmente confrontarsi una volta calatisi nella quotidianità dell'agire clinico – è il problema della polifarmacologia. Senza voler considerare i farmaci, cardiovascolari e non, che non sono specificatamente indirizzati al trattamento dello SC, pressoché tutti i pazienti potenziale obiettivo della tripla/quadrupla terapia sono in concomitante trattamento con diuretici (sempre) e digitale (spesso), i cui effetti – se da un lato sono ovviamente di beneficio – dall'altro certamente contribuiscono a restringere i margini di tollerabilità emodinamica nei confronti degli agenti antagonisti neurormonali. In tal senso, la tripla/quadrupla terapia è, nei fatti, quasi sempre una "quintupla/sestupla terapia" e ciò va tenuto in debito conto.

Conclusioni

È un dato ampiamente assodato che le malattie cardiovascolari si attestano oramai da decenni al primo posto tra le cause di mortalità e morbilità nei cosiddetti paesi sviluppati[57]. È anche ben noto come, nella stragrande maggioranza dei casi, la presenza di specifici fattori di rischio – spesso ascrivibili, in tutto o in parte, ad errori comportamentali – giochi un ruolo fondamentale nello sviluppo di tali patologie e come misure facilmente applicabili e relativamente poco costose – quali l'adozione di corretti stili di vita ed, eventualmente, limitati interventi di tipo farmacologico – siano in grado di intaccare significativamente l'enorme serbatoio da cui si alimenta la malattia cardiovascolare[58].

I dati tuttavia sono altrettanto impietosi nel segnalare il paradosso per cui le strategie preventive continuano ad essere largamente disattese[59] e, viceversa, di quanto preponderante sia la quota di spesa sanitaria – per la maggior parte ascrivibile alla necessità di fare ricorso ad ospedalizzazioni ricorrenti e a multipli e one-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.140.186.201 Mon, 29 Apr 2024, 00:07:06

rosi presidi terapeutici, di natura farmacologica e non – sostenuta per "curare" i pazienti in fase avanzata di malattia, con un guadagno in termini di qualità e quantità di vita irrisorio se confrontato a quello potenzialmente raggiungibile con la semplice prevenzione[60].

Paradosso nel paradosso, in presenza di una malattia cardiovascolare che ha oramai imboccato la stretta finale rappresentata dallo SC e a fronte della disponibilità di terapie dotate di una certa efficacia nel contrastarne la progressione, i dati recitano ancora che ACE-I e BB – oramai da molti anni identificati come farmaci essenziali a questo scopo e binomio da cui non si può in alcun modo prescindere nell'ottica della tripla/quadrupla terapia – continuano, seppur in misura meno marcata che nel passato, a non essere prescritti e somministrati correttamente a tutti i pazienti eleggibili a tali forme di trattamento[61].

Pur ammettendo l'assoluta legittimità, sotto il profilo squisitamente accademico, del contraddittorio in atto sull'argomento della tripla/quadrupla terapia – per l'esistenza di opinioni divergenti, ma ugualmente giustificate in merito a presupposti fisiopatologici, evidenze cliniche e applicazioni pratiche – bisogna tuttavia riconoscere che la vera controversia generata da queste opzioni terapeutiche è l'inconciliabile antinomia tra razionalità e ragionevolezza. A prescindere da quello che sarà il verdetto scientifico definitivo che con il tempo maturerà su questo specifico aspetto del trattamento farmacologico dello SC, le sembianze di razionalità della tripla/quadrupla terapia hanno, a pieno diritto, dimora nel mondo della discussione medico-scientifica, ma – stante il contesto sopra tratteggiato – in quale angolo buio è dato in questo momento ritrovare quelle dell'altro figlio di Minerva, Phrònesis?

Riassunto

Le terapie farmacologiche antineurormonali testate con successo nei trial randomizzati e controllati degli ultimi due decenni – in un primo tempo gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-I), in seguito i betabloccanti (BB) e più di recente gli antagonisti recettoriali dell'aldosterone (ARA) e i bloccanti recettoriali dell'angiotensina II (ARB) – hanno contribuito significativamente a migliorare la prognosi dei pazienti con scompenso cardiaco (SC) cronico. Un ACE-I e un BB, usualmente in associazione a diuretico e spesso a digitale, continuano a rappresentare i capisaldi del trattamento dello SC; inoltre, la maggior parte dei pazienti in terapia con questi farmaci appare oggi suscettibile di ricevere in addizione anche un ARA e/o un ARB.

Tuttavia, se è vero che la disponibilità di un crescente numero di farmaci efficaci si associa alla possibilità di ottenere maggiori benefici clinici, è anche vero che tanto più le opzioni farmacologiche si fanno complesse tanto più esse appaiono destinate a generare controversie. Attualmente, l'argomento maggiormente dibattuto è quello riguardante i potenziali candidati alla tripla (ACE-I + BB + ARA o ARB) e alla quadrupla (ACE-I + BB + ARA+ ARB) terapia. Le più recenti linee guida non forniscono indicazioni del tutto chiare su quale sia la versione della tripla terapia da preferire e se la quadrupla terapia possa o meno rivestire oggi un qualche ruolo nella gestione dello SC. L'adattamento di ogni strategia farmacologica – fondato sia sull'evidenza scientifica che sul buon senso clinico – allo specifico profilo del singolo paziente può essere di aiuto nell'evitare incertezze ed errori nella pratica medica quotidiana e nel consentire il migliore impiego possibile dei farmaci attualmente a disposizione per il trattamento dello SC.

Parole chiave: ACE-inibitori; Antagonisti recettoriali dell'aldosterone; Antagonisti recettoriali dell'angiotensina II; Betabloccanti; Scompenso cardiaco.

Bibliografia

1. Sinagra G, Sabbadini G, Di Lenarda A, et al. Come è cambiata la terapia medica dello scompenso cardiaco alla luce dei grandi trial clinici. Ital Heart J Suppl 2001; 2: 97-115.
2. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). N Engl J Med 1987; 316: 1429-35.
3. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. N Engl J Med 1991; 325: 293-302.
4. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. N Engl J Med 1992; 327: 685-91.
5. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, et al, for the SAVE Investigators. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: results of the survival and ventricular enlargement (SAVE) trial. N Engl J Med 1992; 327: 669-77.
6. Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effects of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. Lancet 1993; 342: 821-8.
7. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, et al, for the Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. N Engl J Med 1995; 333: 1670-6.
8. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al, for the Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. N Engl J Med 1999; 341: 709-17.
9. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al, for the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. N Engl J Med 2003; 348: 1309-21.
10. Cohn JN, Tognoni G, for the Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. N Engl J Med 2001; 345: 1667-75.
11. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al, for the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. N Engl J Med 2003; 349: 1893-906.
12. Dickstein K, Kjekshus J, for the OPTIMAAL Steering Committee of the OPTIMAAL Study Group. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. Optimal Therapy in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan. Lancet 2002; 360: 752-60.
13. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, et al, for the

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.140.186.201 Mon, 29 Apr 2024, 00:07:06

CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. Lancet 2003; 362: 759-66.
14. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al, for the U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. N Engl J Med 1996; 334: 1349-55.
15. CIBIS II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II): a randomised trial. Lancet 1999; 353: 9-13.
16. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). Lancet 1999; 353: 2001-7.
17. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et al, for the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. N Engl J Med 2001; 344: 1651-8.
18. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. Lancet 2001; 357: 1385-90.
19. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, et al, for the SENIORS Investigators. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). Eur Heart J 2005; 26: 215-25.
20. Faris R, Flather M, Purcell H, Henein M, Poole-Wilson P, Coats A. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. Int J Cardiol 2002; 82: 149-58.
21. The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. N Engl J Med 1997; 336: 525-33.
22. Hunt SA. 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). J Am Coll Cardiol 2005; 46: e1-82.
23. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, et al, for the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005). Eur Heart J 2005; 26: 1115-40.
24. Hoes AW, Mosterd A, Grobbee DE. An epidemic of heart failure? Recent evidence from Europe. Eur Heart J 1998; 19 (Suppl L): L2-L9.
25. Redfield MM. Heart failure – an epidemic of uncertain proportions. N Engl J Med 2002; 347: 1442-4.
26. MacIntyre K, Capewell S, Stewart S, et al. Evidence of improving prognosis in heart failure: trends in case fatality in 66 547 patients hospitalized between 1986 and 1995. Circulation 2000; 102: 1126-31.
27. Schaufelberger M, Swedberg K, Koster M, Rosen M, Rosegren A. Decreasing one-year mortality and hospitalization raters for heart failure in Sweden. Data from the Swedish Hospital Discharge Registry 1988 to 2000. Eur Heart J 2004; 25: 300-7.
28. Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. N Engl J Med 2002; 347: 1397-402.
29. Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MC, el al. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure. The Rotterdam Study. Eur Heart J 2004; 25: 1614-9.
30. Willenheimer R, Dahlof B, Gordon A. Clinical trials in cardiovascular medicine: are we looking for statistical significance or clinical relevance? Heart 2000; 84: 129-33.
31. Heiat A, Gross CP, Krumholz HM. Representation of the elderly, women, and minorities in heart failure clinical trials. Arch Intern Med 2002; 162: 1682-8.
32. Vinson JM, Rich MW, Sperry JC, Shah AS, McNamara T. Early readmission of elderly patients with congestive heart failure. J Am Geriatr Soc 1990; 38: 1290-5.
33. Philbin EF. Factors determining angiotensin-converting enzyme inhibitor underutilization in heart failure in a community setting. Clin Cardiol 1998; 21: 103-8.
34. Jong P, Gong Y, Liu PP, Austin PC, Lee DS, Tu JV. Care and outcomes of patients newly hospitalized for heart failure in the community treated by cardiologists compared with other specialists. Circulation 2003; 108: 184-91.
35. Lenfant C. Shattuck lecture. Clinical research to clinical practice: lost in translation? N Engl J Med 2003; 349: 868-74.
36. Visser FC, Visser CA. Current controversies with ACE inhibitor treatment in heart failure. Cardiology 1996; 87: 23-8.
37. Chavey WE, Bleske BE, Nicklas JM. Controversies in the use of beta blockers in heart failure. Congest Heart Fail 2003; 9: 255-62.
38. Flather MD, Yusuf S, Kober L, et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Lancet 2000; 355: 1575-81.
39. Dulin BR, Haas SJ, Abraham WT, Krum H. Do elderly systolic heart failure patients benefit from beta blockers to the same extent as the non-elderly? Meta-analysis of >12 000 patients in large-scale clinical trials. Am J Cardiol 2005; 95: 896-8.
40. Teo KK, Yusuf S, Pfeffer MA, for the ACE Inhibitors Collaborative Group. Effects of long-term treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitors in the presence or absence of aspirin: a systematic review. Lancet 2002; 360: 1037-43.
41. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, et al, for the ATLAS Study Group. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. Circulation 1999; 100: 2312-8.
42. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, et al, for the Carvedilol Or Metoprolol European Trial Investigators. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. Lancet 2003; 362: 7-13.
43. Swedberg K, Kjekshus J, Snapinn S. Long-term survival in severe heart failure in patients treated with enalapril. Ten year follow-up of CONSENSUS I. Eur Heart J 1999; 20: 136-9.
44. Jong P, Yusuf S, Rousseau MF, Ahn SA, Bangdiwala SI. Effect of enalapril on 12-year survival and life expectancy in patients with left ventricular systolic dysfunction: a follow-up study. Lancet 2003; 361: 1843-8.
45. Mann DL, Bristow MR. Mechanisms and models in heart failure: the biomechanical model and beyond. Circulation 2005; 111: 2837-49.
46. Packer M, Caspi A, Charlon V, et al. Multicenter, double-blind, placebo-controlled study of long-term endothelin blockade with bosentan in chronic heart failure: results of the REACH-1 trial. (abstr) Circulation 1998; 98 (Suppl I): I-3.
47. Packer M, Califf RM, Konstam MA, et al. Comparison of

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.140.186.201 Mon, 29 Apr 2024, 00:07:06

omapatrilat and enalapril in patients with chronic heart failure: the Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events (OVERTURE). Circulation 2002; 106: 920-6.
48. Mann DL, McMurray JJ, Packer M, et al. Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL). Circulation 2004; 109: 1594-602.
49. Konstman MA, Gheorghiade M, Burnett JC, et al, for the Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study with Tolvaptan (EVEREST) Investigators. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST outcome trial. JAMA 2007; 297: 1319-31.
50. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomized trial - the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. Lancet 2000; 355: 1582-7.
51. Cohn JN, Pfeffer MA, Rouleau J, et al, for the MOXCON Investigators. Adverse mortality effect of central sympathetic inhibition with sustained-release moxonidine in patients with heart failure (MOXCON). Eur J Heart Fail 2003; 5: 659-67.
52. Bristow MR, Krause-Steinrauf H, Nuzzo R, et al. Effect of baseline or changes in adrenergic activity on clinical outcomes in the beta-blocker evaluation of survival trial. Circulation 2004; 110: 1437-42.
53. Gaffney TE, Braunwald E. Importance of the adrenergic nervous system in the support of circulatory function in patients with congestive heart failure. Am J Med 1963; 34: 320-4.
54. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, et al, for the CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. Lancet 2003; 362: 767-71.
55. Young JB, Dunlap ME, Pfeffer MA, et al, for the Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) Investigators and Committees. Mortality and morbidity reduction with candesartan in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction: results of the CHARM low-left ventricular ejection fraction trials. Circulation 2004; 110: 2618-26.
56. van Veldhuisen DJ, Poole-Wilson PA. The underreporting of results and possible mechanisms of “negative” drug trials in patients with chronic heart failure. Int J Cardiol 2001; 80: 19-27.
57. Sans S, Kesteloot H, Kromhout D. The burden of cardiovascular diseases mortality in Europe. Task Force of the European Society of Cardiology on Cardiovascular Mortality and Morbidity Statistics in Europe. Eur Heart J 1997; 18: 1231-48.
58. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Eur Heart J 1998; 19: 1434-503.
59. EUROASPIRE I and II Groups. European Action on Secondary Prevention by Intervention to Reduce Events. Clinical reality of coronary prevention guidelines: a comparison of EUROASPIRE I and II in nine countries. Lancet 2001; 357: 995-1001.
60. Leal J, Luengo-Fernandez R, Gray A, Petersen S, Rayner M. Economic burden of cardiovascular diseases in the enlarged European Union. Eur Heart J 2006; 27: 1610-9.
61. Fabbri G, Gorini M, Maggioni AP, Di Lenarda A, a nome dell’Area Scompenso ANMCO. Come è cambiata la terapia farmacologica nel registro IN-CHF dal 1995 al 2005. G Ital Cardiol 2007; 8: 102-6.