- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.144.88.242 Sat, 12 Oct 2024, 08:54:47

Il trattamento farmacologico dello scompenso cardiaco

Maurizio Porcu, Massimo Dadea*, Luisella Pistis*, Stefano Salis*, Pierpaolo Orrù

*SSD per lo Scompenso ed il Trapianto Cardiaco, *Struttura Complessa di Cardiologia, Ospedale G. Brotzu - San Michele, Cagliari*

(Ital Heart J 2002; 3 (Suppl 3): 65S-69S)

© 2002 CEPI Srl

Per la corrispondenza:

Dr. Maurizio Porcu

SSD per lo Scompenso ed il Trapianto Cardiaco Ospedale G. Brotzu - San Michele Via Peretti 09134 Cagliari E-mail: porcu.m@tiscali.it

Premessa

La terapia farmacologica dello scompenso cardiaco (SC) è rivolta a migliorare la sopravvivenza, i sintomi, la qualità di vita, i parametri emodinamici e la funzione ventricolare. Attualmente questi obiettivi sono perseguibili attraverso l'azione combinata di farmaci capaci di ridurre il grado di attivazione neurormonale e di normalizzare le alterazioni del carico. Le linee guida per il trattamento dello SC sono strumenti indispensabili per impostare una corretta terapia farmacologica[1,2]. Questi documenti, aggiornati periodicamente da apposite commissioni, indicano i comportamenti da tenere in linea con i risultati dei trial clinici randomizzati e riportano i pareri degli esperti su argomenti ancora controversi. Per tale motivo, una volta completato l'iter diagnostico volto a caratterizzare gli aspetti fisiopatologici e clinici del paziente con SC (o con disfunzione ventricolare ancora in fase presintomatica), il trattamento farmacologico dovrebbe essere modellato in base alle indicazioni riportate nelle linee guida. Tuttavia, i comportamenti quotidiani rimangono spesso distanti dalle raccomandazioni delle linee guida[3-5], nonostante gli studi osservazionali BRING-UP I e TEMISTOCLE (di prossima pubblicazione) ed il database IN-CHF[6] dimostrino come sia generalmente possibile trasferire nella pratica gli insegnamenti più importanti dei trial randomizzati. In ogni caso, le linee guida devono essere sempre adattate alle peculiarità del paziente, tenendo in considerazione i limiti intrinseci dell'"evidence-based medicine". Le caratteristiche cliniche (età, sesso, etiologia, gravità dello scompenso, comorbidità, compliance, ecc.) dei pazienti del mondo reale sono spesso differenti da quelle delle popolazioni arruolate nei trial e gli studi randomizzati sono generalmente condotti presso centri che hanno una particolare esperienza nella patologia in studio. Inoltre, sono per certi versi ancora inconcludenti i dati sulla migliore multiterapia farmacologica da proporre nei diversi quadri clinici. Per quanto sopra, l'integrazione tra "evidence-based medicine" ed esperienza clinica rimane quindi un momento fondamentale del processo decisionale, sia all'atto dell'impostazione iniziale che nel corso della gestione a lungo termine della terapia.

I trattamenti raccomandati nella disfunzione sistolica

ACE-inibitori. Da oltre 15 anni esistono evidenze certe sull'efficacia degli ACE-inibitori nel trattamento dei pazienti con SC secondario a deficit sistolico[7,8]. Il duplice vantaggio di migliorare il postcarico e di limitare l'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone è comune a tutti i farmaci di questa classe. Gli ACE-inibitori rappresentano il primo gradino terapeutico nei pazienti sintomatici ed offrono sostanziali benefici anche nei soggetti con disfunzione sistolica ancora in fase presintomatica[9]. La dose ottimale da raggiungere deve tener conto dei dosaggi dimostratisi utili nei trial clinici. Infatti, mentre dosi inappropriatamente basse ne limitano l'efficacia terapeutica, dosi eccessivamente elevate possono più frequentemente portare alla comparsa di significativi effetti indesiderati[10]. Il trattamento deve essere impostato in condizioni di normoidratazione, utilizzando basse dosi iniziali ed evitando concomitanti eccessive

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.144.88.242 Sat, 12 Oct 2024, 08:54:48

dosi di diuretici. L'"up-titration" fino al dosaggio massimo raccomandato (o a quello massimo tollerato) deve essere eseguita con molta gradualità, nel corso di alcune settimane. Un saltuario monitoraggio della creatinina e degli elettroliti permette di identificare precocemente i pazienti a rischio di deterioramento della funzione renale. I dati di un ampio registro multicentrico dimostrano come solo il 9% dei pazienti sia da considerarsi realmente intollerante agli ACE-inibitori[11]. Nonostante l'ampia diffusione dei risultati dei trial completati già all'inizio degli anni '90 ed i precisi suggerimenti riportati a più riprese dalle linee guida, il trattamento con gli ACE-inibitori continua ad essere sottoutilizzato anche in contesti clinici specialistici. Dai dati recentemente comunicati dello studio osservazionale policentrico europeo EUROHEART condotto in reparti cardiologici ed internistici ospedalieri ed universitari, gli ACE-inibitori venivano utilizzati solo nel 62% dei pazienti (Komajda M., dati non pubblicati). Anche nei soggetti anziani la prevalenza di utilizzo si attesta al 26%, con dosaggi decisamente inferiori a quelle ottimali[12]. Tuttavia, recenti studi osservazionali italiani dimostrano come il sottoutilizzo non sia basato su fondate motivazioni cliniche. Nel registro IN-CHF[6] gli ACE-inibitori sono prescritti all'82% dei pazienti, con dosi relativamente adeguate. Dal database della rete ANMCO si evince come anche i pazienti di età particolarmente avanzata tollerino bene il trattamento. Nello studio osservazionale TEMISTOCLE, la cui popolazione aveva un'età media decisamente superiore a quella dei pazienti arruolati nei trial randomizzati (76 ± 10 anni nei pazienti internistici e 70 ± 12 anni nei pazienti cardiologici), il 76% dei dimessi dai reparti di medicina interna ed il 71% dei dimessi dai reparti di cardiologia ricevevano un trattamento con ACE-inibitori.

Betabloccanti. Anche i betabloccanti rappresentano un trattamento di prima scelta in tutti i pazienti con scompenso secondario a disfunzione sistolica, fatte salve le reali controindicazioni al loro utilizzo[1]. In associazione agli ACE-inibitori, carvedilolo, metoprololo e bisoprololo hanno ampiamente dimostrato un effetto favorevole sulla sopravvivenza, sulla frequenza delle riospedalizzazioni, sui parametri emodinamici e sulla funzione ventricolare[13-18]. Il trattamento deve essere iniziato in condizioni di stabilità clinica, una volta raggiunti appropriati dosaggi di ACE-inibitori. La dose ottimale è quella utile ad ottenere un effettivo betablocco (frequenza cardiaca a riposo compresa tra 50 e 60 b/min), in assenza di effetti indesiderati. Semplici accorgimenti durante la fase di "up-titration" (basse dosi iniziali, incrementi ogni 15 giorni o più, valutazioni ambulatoriali seriate, ecc.) consentono di trattare in condizioni di sicurezza la grande maggioranza di pazienti. I dati più consistenti in letteratura riguardano l'utilizzo del carvedilolo, l'unico betabloccante attualmente approvato in Italia per il trattamento dello SC. Un recente trial randomizzato conferma l'utilità del carvedilolo anche nei soggetti con disfunzione sistolica secondaria ad infarto miocardico, indipendentemente dalla presenza di un quadro clinico di SC[19]. Anche i pazienti con SC in fase particolarmente avanzata (grave compromissione della funzione contrattile ed elevata classe funzionale), purché in fase di stabilità clinica, possono essere trattati con il carvedilolo con un basso rischio di complicazioni ed un'alta possibilità di miglioramento nel medio-lungo termine[20]. Il trattamento è generalmente ben tollerato anche in soggetti in terapia con altri farmaci bradicardizzanti (digitale e amiodarone) o affetti da altre patologie spesso ritenute impropriamente controindicazioni assolute al betablocco (broncopneumopatia cronica ostruttiva, diabete, arteriopatie periferiche)[21,22]. L'uso clinico di betabloccanti diversi dal carvedilolo, metoprololo o bisoprololo non ha dimostrato un significativo effetto favorevole[23] o non è attualmente supportato da sufficienti dati di letteratura. Pertanto, allo stato attuale delle conoscenze è opportuno utilizzare nello SC solo i betabloccanti dei quali si conoscono efficacia, tollerabilità e sicurezza di impiego. Lo studio COMET, tuttora in corso, dovrebbe fornire indicazioni sulla superiorità del carvedilolo o del metoprololo. I dati del trial randomizzato SENIORS e dello studio osservazionale BRING-UP II forniranno ulteriori elementi sull'utilità e sicurezza di impiego in particolari sottogruppi di pazienti (anziani, scompenso avanzato, funzione sistolica conservata). Nonostante questa notevole mole di dati, anche il trattamento con betabloccanti è ancora ampiamente sottoutilizzato nella pratica quotidiana. La difficoltà a superare dogmi del passato, l'eccessivo timore di possibili effetti collaterali ed un più gravoso onere organizzativo nella fase di "up-titration" potrebbero essere i fattori che ne limitano attualmente una più ampia diffusione. Tuttavia, il BRING-UP I dimostra come con una corretta informazione sia possibile arrivare ad un uso più estensivo, anche se non ancora ottimale, del betablocco nello SC.

Spironolattone. I risultati dello studio RALES[24] indicano come il trattamento con antagonisti dell'aldosterone a basso dosaggio sia in grado di ridurre significativamente la mortalità e le ospedalizzazioni e di migliorare i sintomi nei pazienti con scompenso di grado avanzato (classe funzionale NYHA III-IV), già in trattamento con ACE-inibitori. Anche se solo l'11% dei pazienti arruolati nel RALES riceveva un trattamento concomitante con betabloccanti, l'analisi dei sottogruppi sembrerebbe indicare un favorevole effetto sinergico dei tre trattamenti diretti al controllo dell'attivazione neurormonale (ACE-inibitori, betabloccanti, antagonisti dell'aldosterone). Non esistono ancora dati sull'efficacia degli antagonisti dell'aldosterone nei soggetti asintomatici o in classe funzionale NYHA I-II e pertanto questo trattamento deve essere al momento riservato ai pazienti con caratteristiche cliniche simili a

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.144.88.242 Sat, 12 Oct 2024, 08:54:48

quelle della popolazione del RALES, rispettando i bassi dosaggi utilizzati nel trial. Studi randomizzati in corso forniranno indicazioni sull'efficacia degli antagonisti dell'aldosterone negli stadi meno sintomatici dello SC.

I trattamenti alternativi o complementari

I dati di un unico trial randomizzato dimostrano come il losartan, antagonista dell'angiotensina II, abbia un effetto sulla sopravvivenza praticamente sovrapponibile al captopril[25]. Il farmaco appare anche dotato di un buon profilo di tollerabilità. L'aggiunta del valsartan, altro antagonista dell'angiotensina II, al trattamento con ACE-inibitori non migliora sostanzialmente la sopravvivenza, ma riduce le ospedalizzazioni per SC[26]. Tuttavia, gli effetti favorevoli del trattamento associato ACE-inibitore/antagonista dell'angiotensina II sembrano perdersi nei pazienti che ricevono un concomitante trattamento con betabloccanti. In base ai dati attualmente disponibili, gli antagonisti dell'angiotensina II rappresentano una valida alternativa agli ACE-inibitori solo nei pazienti realmente intolleranti a questi farmaci. Lo studio CHARM[27], tuttora in corso, dovrebbe fornire ulteriori informazioni sull'efficacia degli antagonisti dell'angiotensina II. Lo studio OVERTURE, i cui dati sono stati recentemente comunicati al 51° Congresso dell'American College of Cardiology, ha testato l'efficacia dell'omapatrilat, inibitore delle vasopeptidasi con attività di ACE-inibizione. Su una popolazione di 5770 pazienti con SC ed importante riduzione della contrattilità il farmaco ha mostrato un'efficacia sostanzialmente equivalente all'enalapril sull'endpoint combinato morte/ospedalizzazione per scompenso. I dati dell'ENABLE I e II, presentati nello stesso Congresso, indicherebbero che nello scompenso di grado avanzato l'azione dell'antagonista dell'endotelina bosentan non comporti alcun sostanziale beneficio rispetto alla terapia di base. L'uso del farmaco sarebbe addirittura gravato da una maggiore incidenza di significativi episodi di ritenzione idrica. Questi risultati sono in linea con quelli di precedenti studi randomizzati sull'utilizzo di altri antagonisti dell'endotelina, quali il tezosentan (RITZ-2) e l'enrasentan (ENCOR)[28].

Nonostante l'utilizzo della digitale non comporti un sostanziale miglioramento della sopravvivenza, alla luce dei dati disponibili da recenti trial randomizzati questo farmaco mantiene un suo razionale di impiego nelle fasi sintomatiche, anche nei pazienti in ritmo sinusale ed indipendentemente dall'etiologia dello SC[29].

I diuretici rimangono farmaci indispensabili per il controllo della ritenzione idrica[1]. Tra questi, i diuretici dell'ansa sono quelli maggiormente utilizzati sia nei trial randomizzati che nella pratica clinica. Dati i possibili effetti negativi sulla sopravvivenza, verosimilmente legati all'attivazione neurormonale ed alle alterazioni elettrolitiche indotte da questi farmaci[30], i dosaggi devono essere periodicamente rivalutati in modo da utilizzare la minima dose necessaria a mantenere una normoidratazione. L'utilizzo dei diuretici dovrebbe essere evitato nelle fasi ancora asintomatiche di SC.

Particolarmente negli stadi avanzati della malattia la complessità degli schemi terapeutici spesso riduce la compliance del paziente e lo espone ad un maggior rischio di effetti indesiderati. Per tale motivo, l'opportunità di ulteriori terapie aggiuntive deve essere valutata sempre in modo molto attento. In generale, è bene evitare un ricorso immotivato a farmaci quali verapamil, diltiazem, calcioantagonisti di prima generazione o antiaritmici della classe I, i cui effetti sfavorevoli sullo SC cardiaco sono ben noti[1]. Anche l'uso estensivo dell'amiodarone nella profilassi delle aritmie ventricolari maggiori non è confortato da dati certi. Tuttavia, l'amiodarone conserva un suo razionale nei tentativi di cardioversione e nella profilassi delle recidive della fibrillazione atriale, o nel controllo della frequenza cardiaca in pazienti con fibrillazione atriale cronica. In assenza di trial randomizzati, l'utilizzo degli anticoagulanti orali deve essere riservato ai pazienti a più alto rischio tromboembolico, come quelli con fibrillazione atriale cronica o parossistica, o con precedenti embolici[31]. L'uso di antiaggreganti piastrinici deve invece essere limitato alla prevenzione secondaria di eventi coronarici.

Il trattamento dello scompenso cardiaco con funzione sistolica conservata

Esistono ormai convincenti evidenze che attestano come una rilevante parte dei pazienti affetti da SC non presenti significative alterazioni della contrattilità. Una funzione ventricolare sinistra normale o solo lievemente ridotta è stata rilevata nel 16% dei pazienti arruolati nel BRING-UP I, nel 34% dei pazienti arruolati nel TEMISTOCLE e nel 32% dei pazienti con età ≥ 70 anni nel registro IN-CHF[6]. Lo SC con funzione sistolica conservata può essere sostenuto da quadri fisiopatologici molto differenti tra loro, con sottostanti alterazioni del rilasciamento, del riempimento ventricolare, della distensibilità o della rigidità di parete. L'alterazione della diastole può essere una delle cause di SC con funzione sistolica conservata. In questi pazienti la diagnosi deve essere posta in base al quadro clinico ed agli esami strumentali, ma nei soggetti in fibrillazione atriale può non essere di facile dimostrazione con il semplice studio non invasivo[32]. Tuttavia, la diagnosi di SC con funzione sistolica conservata non necessita in modo assoluto del riscontro di una disfunzione diastolica e può essere posta più semplicemente in base ad un quadro clinico indicativo di SC, in assenza di significative alterazioni della contrattilità[1]. Tenendo in mente queste distinzioni, si può facilmente comprendere come nell'intera popolazione di pazienti con SC a funzione sistolica conservata siano riconoscibili quadri etiologici e fi-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.144.88.242 Sat, 12 Oct 2024, 08:54:48

siopatologici ampiamente eterogenei (cardiopatia ipertensiva, cardiomiopatie ipertrofiche e restrittive, ischemia miocardica, pericardite costrittiva, ecc.), che potrebbero beneficiare di trattamenti differenziati. Peraltro, non esistono al momento indicazioni certe derivanti dall'"evidence-based medicine" sul trattamento ottimale dello SC con funzione sistolica conservata ed alcuni studi randomizzati ed osservazionali in corso (CHARM, PEP-CHF, SENIORS, BRING-UP II) si prefiggono, almeno in parte, di colmare questa lacuna. Allo stato attuale delle conoscenze l'approccio empirico al trattamento farmacologico deve comunque essere fondato su un accurato accertamento preliminare delle cause della malattia e, possibilmente, sullo studio delle alterazioni fisiopatologiche[1].

I betabloccanti ed i calcioantagonisti trovano un razionale di impiego nelle forme che possono beneficiare di un rallentamento della frequenza cardiaca e di un allungamento del periodo diastolico, così come gli ACE-inibitori, riducendo il postcarico e l'ipertrofia di parete, possono essere utilizzati nelle forme secondarie ad ipertensione arteriosa. Anche nelle forme di SC con funzione sistolica conservata l'uso dei diuretici è spesso necessario quando siano presenti segni clinici di ritenzione idrica e appropriati dosaggi possono contribuire a migliorare i sintomi legati ad un'eccessiva pressione di riempimento ventricolare. Tuttavia, dato lo stretto range di ottimizzazione della curva pressione/volume telediastolico comune a molte di queste situazioni patologiche, una marcata riduzione del riempimento secondario ad un eccessivo utilizzo di farmaci ad azione sul precarico (diuretici o nitrati) può portare a stati di bassa gittata.

Conclusioni

Molti dei trattamenti farmacologici proposti negli ultimi decenni hanno influenzato favorevolmente la prognosi dello SC, ma rimane ancora lontana la possibilità di modificare radicalmente le alterazioni morfologiche, ultrastrutturali e fisiopatologiche proprie di questa sindrome. Diversi segnali indicano che probabilmente la strada da percorrere nel futuro dovrà staccarsi da quella seguita fino ad ora, che aveva come obiettivo principale il contenimento dell'attivazione neurormonale. Dal punto di vista clinico è comunque opportuno gestire al meglio tutte le possibilità terapeutiche attualmente disponibili, tenendo conto che la rapida evoluzione delle conoscenze scientifiche rende indispensabile un frequente aggiornamento del proprio bagaglio culturale ed una periodica rivalutazione critica delle conoscenze già acquisite. Inoltre, la buona cultura non si sposa ancora per molti versi alla buona prassi e persistono tempi di latenza eccessivamente ampi tra l'acquisizione e la messa in pratica delle conoscenze scientifiche. Il senso clinico e gli studi osservazionali possono senza dubbio aiutare ad applicare al meglio le certezze della medicina dei trial, tenendo sempre in mente che nello SC, come forse in poche altre patologie, facili e sbrigative scelte iniziali possono risultare fallaci nel lungo termine, mentre un impegno più assiduo e costante sul paziente può portare a risultati a distanza più gratificanti.

Bibliografia

1. Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure, European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. Eur Heart J 2001; 22: 1527-60.
2. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult. J Am Coll Cardiol 2001; 38: 2101-13.
3. Luzier AB, DiTusa L. Underutilization of ACE inhibitors in heart failure. Pharmacotherapy 1999; 19: 1296-307.
4. Reis SE, Holubkov R, Edmundowicz D, et al. Treatment of patients admitted to the hospital with congestive heart failure: specialty-related disparities in practice patterns and outcomes. J Am Coll Cardiol 1997; 30: 733-8.
5. Philbin EF. Factors determining angiotensin-converting enzyme inhibitor underutilization in heart failure in a community setting. Clin Cardiol 1998; 21: 103-8.
6. Pulignano G, Del Sindaco D, Tavazzi L, et al. Clinical features and outcome of elderly outpatients with heart failure followed up in hospital cardiology units. Data from a large nationwide cardiology database (IN-CHF Registry). Am Heart J 2002; 143: 45-55.
7. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. JAMA 1995; 273: 1450-6.
8. Flather DM, Yusuf S, Köber 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. Lancet 2000; 355: 1575-81.
9. 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.
10. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. Circulation 1999; 100: 2312-8.
11. Bart BA, Ertl G, Held P, et al. Contemporary management of patients with left ventricular systolic dysfunction. Results from the Study of Patients Intolerant of Converting Enzyme Inhibitors (SPICE) Registry. Eur Heart J 1999; 20: 1182-90.
12. Gambassi G, Forman DE, Lapane KL, et al. Management of heart failure among very old persons living in long-term care: has the voice of trials spread? The SAGE Study Group. Am Heart J 2000; 139 (Part 1): 85-93.
13. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. US Carvedilol Heart Failure Study Group. N Engl J Med 1996; 334: 1349-55.
14. CIBIS II Investigators and Committee. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II): a randomised trial. Lancet 1999; 353: 9-13.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.144.88.242 Sat, 12 Oct 2024, 08:54:48

15. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Interventional Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). Lancet 1999; 353: 2001-7.
16. Bristow MR, Gilbert EM, Abraham WT, et al. Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. Circulation 1966; 94: 2800-6.
17. Metra M, Nardi M, Giubbini R, Dei Cas L. Effects of short- and long-term carvedilol administration on rest and exercise hemodynamic variables, exercise capacity and clinical conditions in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 1994; 24: 1678-87.
18. Fowler MB, Vera-Llonch M, Oster G, et al. Influence of carvedilol on hospitalizations in heart failure: incidence, resource utilization and costs. J Am Coll Cardiol 2001; 37: 1692-9.
19. The CAPRICORN Investigators. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. Lancet 2001; 357: 1385-90.
20. Packer M, Coats AJS, Fowler MB, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. N Engl J Med 2001; 344: 1651-8.
21. MacDonald PS, Keogh AM, Aboyoun C, et al. Impact of concurrent amiodarone treatment on the tolerability and efficacy of carvedilol in patients with chronic heart failure. Heart 1999; 82: 589-93.
22. Krum H, Ninio D, MacDonald P. Baseline predictors of tolerability to carvedilol in patients with chronic heart failure. Heart 2000; 84: 615-9.
23. The Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial Investigators. A trial of the beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure. N Engl J Med 2001; 344: 1659-67.
24. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. N Engl J Med 1999; 341: 709-17.
25. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, et al. Effect of losartan compared with captopril in patients with symptomatic heart failure: randomised trial. The Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. Lancet 2000; 355: 1582-7.
26. Cohn JN, Tognoni G, 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.
27. Swedberg K, Pfeffer M, Granger C, et al. Candesartan in heart failure-assessment of reduction in mortality and morbidity (CHARM): rationale and design. CHARM-Programme Investigators. J Card Fail 1999; 5: 276-82.
28. Louis A, Cleland JG, Crabbe S, et al. Clinical Trials Update: CAPRICORN, COPERNICUS, MIRACLE, STAF, RITZ-2, RECOVER and RENAISSANCE and cachexia and cholesterol in heart failure. Highlights of the Scientific Sessions of the American College of Cardiology, 2001. Eur J Heart Fail 2001; 3: 381-7.
29. The Digitalis Investigation Study Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. N Engl J Med 1997; 336: 525-33.
30. 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.
31. Cleland JG, Cowburn PJ, Falk RH. Should all patients with atrial fibrillation receive warfarin? Evidence from randomized clinical trials. Eur Heart J 1996; 17: 674-81.
32. European Study Group on Diastolic Heart Failure. How to diagnose diastolic heart failure. Eur Heart J 1998; 19: 990-1003.