
LO SCOMPENSO CARDIACO NEL PAZIENTE CON COMORBIDITÀ: NON SI PUÒ FARE TUTTO QUELLO CHE SI VORREBBE. COME OTTIMIZZARE LA TERAPIA?

Nardi R., Borioni D., Terni A., Mazzetti M.
Medicina Interna – Ospedale Maggiore di Bologna

Solamente l'11.9% dei pazienti ricoverati in Medicina Interna presenta una diagnosi isolata di scompenso cardiaco (SC): nell'89.7% dei pazienti esso si associa ad altre malattie e quasi il 20% presenta tre patologie associate (59). I pazienti ricoverati per SC in Medicina Interna sono generalmente molto anziani (76.2% di età oltre i 70 anni) (13), affetti da comorbidità ed eventi precipitanti multipli. La pluripatologia degli anziani affetti da SC (10) è confermata dai dati del National Heart Failure Project: circa un terzo dei pazienti ha una BPCO, il 38% ha il diabete, il 33% una fibrillazione atriale, il 18% un pregresso ictus; più della metà dei pazienti presenta una malattia coronarica e ipertensione arteriosa, è frequente il rilievo di aumentata creatininemia (20). In uno studio effettuato nel Regno Unito su pazienti con SC assistiti nel *Primary Care* è risultato che il diabete era presente nel 14% dei casi, una malattia cronica polmonare nel 24%, una fibrillazione atriale nel 25%, uno stroke o TIA nel 13%, una condizione di demenza nel 4%; quasi il 12% dei pazienti era confinato a casa ed il 5% viveva in strutture residenziali (36). Le raccomandazioni di terapia dello SC (1, 24, 41, 58) derivano da evidenze scientifiche estrapolate da RCTs effettuati con criteri di rigorosa selezione dei pazienti, tra cui, frequentemente, l'esclusione di diverse comorbidità associate (37). Nella popolazione reale, invece, la presenza di malattie coesistenti condiziona in maniera significativa la gestione del paziente.

Insufficienza renale

L'insufficienza renale (IR) coesiste frequentemente ed aggrava il quadro clinico dello SC e, probabilmente più della classe funzionale NYHA o della frazione d'eiezione, ha un ruolo prognostico rilevante (14, 22). In presenza di IR i beta-bloccanti (BB), gli inotropi e i vasodilatatori possono essere impiegati senza riserve; viceversa la digitale, i diuretici dell'ansa e gli ACE inibitori (ACE-I) richiedono un adattamento posologico. Lo spiro-

nolattone è nella maggioranza dei casi controindicato e, se impiegato, va usato in bassissime dosi con frequente monitoraggio della potassiemia. La digossina può accumularsi per ridotta escrezione renale, con rischio d'intossicazione, per cui deve essere somministrata pianificando un monitoraggio terapeutico.

Dai dati desunti dagli studi SAVE, AIRE, TRACE, SOLVD una disfunzione renale si è manifestata nel 5.2% dei pazienti trattati con ACE-I e nel 3.6% tra quelli con placebo ($P < 0.0001$) (16). Dall'analisi degli studi SOLVD i fattori predittivi di peggioramento della funzione renale durante terapia con ACE-I sono: età avanzata, creatininemia basale più elevata, diabete mellito, terapia diuretica, iponatriemia (27). In particolare nell'anziano un valore "normale" di creatininemia può accompagnarsi ad una significativa compromissione della funzione renale (47). È stato documentato che il 36,5% dei pazienti con una riduzione moderata del filtrato (tra 30 e 60 ml/min) ha una creatininemia entro la norma (<1.5 mg/dL nell'uomo, <1.4 mg/dL nella donna) e che solo il 5.6% dei pazienti con riduzione lieve del filtrato (tra 60 e 90 ml/min) presenta una creatininemia elevata. La creatininemia è un indice sensibile di riduzione del VFG solo negli uomini giovani di età inferiore ai 46 anni mentre in tutte le altre categorie (donne, uomini con più di 45 anni) sottoestima il grado di insufficienza renale (7).

L'IR lieve-moderata non costituisce, in generale, una controindicazione assoluta all'uso degli ACE-I ma è preferibile valutare la clearance della creatinina mediante la formula di Cockcroft e Gault. L'IR, secondo i SOLVD trias, viene definita "moderata" con una clearance della creatinina < 60 ml/min ed esclusione dei casi di creatininemia > 2 mg/dl. Essa costituisce un fattore di rischio di aumentata mortalità nei pazienti con SC, in rapporto al grado di disfunzione ventricolare sinistra (14). Livelli di potassio sierico fino a

5.5 mEq/l non costituiscono una controindicazione all'uso degli ACE-I. Nell'uso di questi farmaci in presenza di IR è opportuno monitorare gli elettroliti sierici e la creatinemia. Se questa aumenta oltre il 30% del valore basale si deve sospendere eventuale qualsiasi terapia interferente, ridurre la posologia dei diuretici e degli ACE-I sino alla sospensione se la creatinemia supera i 3 mg/dl. Un farmaco promettente sembra essere un antagonista dei recettori dell'adenosina, che ha mostrato effetti vantaggiosi sulla diuresi e la filtrazione glomerulare in pazienti con SC già in trattamento con ACE-I e furosemide (17).

La presenza di uno SC costituisce uno dei fattori di rischio di nefropatia indotta da mezzi di contrasto e tale evenienza deve essere attentamente considerata nei soggetti sottoposti ad accertamenti radiologici. La maggior parte degli episodi di nefrotossicità da mezzi di contrasto sono caratterizzati da un incremento reversibile della creatinina sierica di 1 - 3 mg/dl. Il picco dell'aumento della creatinemia si ha entro 2-5 giorni dopo l'esposizione. Spesso gli episodi di nefrotossicità sono lievi e passano inosservati. Un indicatore diagnostico peculiare che differenzia la forma ischemica dalla nefrotossicità da contrasto è la ridotta escrezione urinaria di sodio (54) e la presenza di cilindri granulosi od epiteliali non rilevati in precedenza nel sedimento. Nella prevenzione della nefrotossicità da mezzi di contrasto vanno considerati i seguenti elementi.

**PREVENZIONE DELLA NEFROTOS-
SICITA' DA MEZZI DI CONTRASTO
IODATI**

I mezzi di contrasto a bassa osmolarità determinano una minor nefrotossicità (4).

Una volta stabilita la necessità d'impiegare un mezzo di contrasto è opportuna una cauta espansione del volume ematico con soluzione salina prima dell'esame, con impiego di meno contrasto possibile. L'uso di mannitolo o di furosemide con soluzione salina non offre ulteriori vantaggi (51).

Può essere utile la somministrazione di N-acetilcisteina 600 mg in 2 somministrazioni giornaliere con soluzione salina ipotonica (0.45%) in dose di 1 ml/kg nelle 12 ore precedenti e nelle 12 ore seguenti (12, 55)

Una situazione particolare in corso di SC è data dalla *resistenza ai diuretici*, in cui la ri-

sposta alla terapia viene ridotta o perduta prima di raggiungere l'obiettivo di eliminare l'edema e i segni di congestione. Le cause di tale condizione sono molteplici: IR funzionale (pre-renale) da qualsiasi causa; iponatremia e ipovolemia da diuretici, con attivazione del RAAS, vasocostrizione da angiotensina e riduzione della portata renale; ritenzione sodica da meccanismi controregolatori per ristabilire il volume effettivo arterioso; aumentata attività adrenergica e riduzione del flusso renale; alterata farmacocinetica dei diuretici, per ridotto assorbimento intestinale. In questi casi è necessario rivalutare la compliance del paziente alla terapia e l'apporto idrosalino alimentare, misurare l'escrezione di sodio urinario (se > 100 mmol/die ridurre ulteriormente l'apporto di sodio), eliminare tutte le possibili interferenze farmacologiche (FANS e vasodilatatori). L'associazione tra diuretici dell'ansa e tiazidici andrebbe considerata in tutti i casi di risposta diuretica insufficiente e nei casi di resistenza ai diuretici, ma i tiazidici (clortalidone o idroclorotiazide 25-50 mg/die) non andrebbero impiegati in presenza di insufficienza renale (volume FG < 30 ml/min), se non in associazione con i diuretici dell'ansa, con cui presentano un vero sinergismo. Abbastanza delicato e non scevro di rischi è l'uso di metolazone, diuretico similtiazidico impiegato insieme ai diuretici dell'ansa (48). Può essere considerata la sostituzione della furosemide con torasemide, di migliore biodisponibilità e con effetti benefici sulla mortalità da SC.

Broncopneumopatia cronica ostruttiva

Lo SC rappresenta la più frequente causa di morte (46% dei casi) nei pazienti con BPCO (60). I farmaci utilizzati per la terapia dello scompenso in presenza di BPCO possono determinare più facilmente reazioni indesiderate, interferendo con la funzionalità respiratoria e la terapia della BPCO può avere ripercussioni di tipo cardiovascolare. La presenza d'ipossiemia arteriosa comporta un maggior rischio d'intossicazione digitalica, che non deve essere utilizzata nell'insufficienza respiratoria acuta. La digossina determina più frequentemente nei pazienti con BPCO aritmie sopraventricolari refrattarie (45). La terapia diuretica può aumentare l'ematocrito e facilitare fenomeni protrombotici. Gli ACE inibitori e i bloccanti recettori AT1 hanno in-

vece effetti favorevoli, particolarmente in presenza di ematocrito aumentato. Essi riducono i livelli di eritropoietina e di ematocrito (HCT) nei pazienti con SC, diminuiscono l'ipertensione arteriosa polmonare e migliorano la diffusione alveolo-capillare. I sartanici riducono l'ipertensione polmonare ed agiscono probabilmente con effetto bronco-dilatatore (l'angiotensina II è bronco-costrittore).

Un problema di grande rilievo è dato dall'uso dei BB in presenza di BPCO, che in molti trials clinici costituisce uno dei criteri di esclusione dagli studi. Un atteggiamento di maggiore apertura nei confronti di tali farmaci proviene dalla gestione del post-IMA: "le evidenze acquisite suggeriscono che i benefici dei BB nel ridurre la mortalità e i reinfarti siano superiori ai rischi, anche in pazienti con asma, diabete, BPCO, arteriopatia periferica, PR > 0.24 sec e SC di grado moderato" (1). Alla luce dei vantaggi evidenziati dai diversi trials sui BB nello SC possono essere delineate le seguenti indicazioni nel loro impiego nello SC. L'asma bronchiale costituisce una controindicazione assoluta. In presenza di BPCO i beta bloccanti sono da evitare se vi è una delle seguenti condizioni: a) stabile riduzione FEV1 ≤ 50%; b) pazienti in trattamento cronico con broncodilatatori; c) pazienti nei quali l'inalazione di salbutamolo incrementa il FEV1 di almeno il 20%. Viceversa i BB possono essere utilizzati se la broncopatia è di grado lieve (FEV1 > 70%). Vanno sempre preferiti i beta bloccanti cardioselettivi.

I beta agonisti, utilizzati in terapia nella BPCO, comportano un aumentato rischio cardiovascolare. La probabilità di un evento coronarico acuto entro 3 mesi dall'assunzione di beta-stimolanti in 3-5 somministrazioni/die è circa quintuplicata rispetto ai controlli (3). L'impiego di aminofillina, per certi versi favorevole (aumenta la contrattilità miocardica e ha un effetto diuretico indiretto), comporta la comparsa di effetti collaterali, tra cui tachicardia e aritmie.

Sleep apnea syndrome

La *sleep apnea* può essere sia causa che conseguenza dello SC, con implicazioni cardiovascolari rilevanti, quali ipertensione arteriosa, aritmie iper/ipocinetiche disautonomiche, progressione dello SC, aumentata mortalità. Un respiro di Cheyne-Stokes

durante il sonno si manifesta in circa il 40% dei pazienti con SC cronico (20). La nCPAP è utile nel migliorare la funzione ventricolare sinistra (26).

Anemia

Nelle raccomandazioni ACC/AHA del 2001 non si fa menzione dei rapporti tra anemia e SC, ma recentemente è stata definita la *cardio-renal anaemia syndrome* (50). Nello studio di Silverberg (49) circa il 56% dei pazienti presentava valori di Hb inferiori a 12 g/dl. Pazienti con HCT inferiore al 28% hanno un rischio di morte a 1 anno del 48%, maggiore di quello di soggetti con HTC superiore al 42% e l'incremento del grado di anemia è direttamente proporzionale alla mortalità. Il rischio di morte associato all'anemia è comparabile a quello di una frazione di eiezione ridotta al di sotto del 20% (29). Lo SC può essere di per sé causa di anemia, attraverso l'intervento di citochine quali TNF-Alfa e IL-1, che inducono ridotta produzione renale di eritropoietina (EPO), resistenza midollare all'attività di questa, ridotto rilascio di ferro da parte del sistema reticolo-endoteliale per la produzione di emoglobina. Nella genesi dell'anemia intervengono altri fattori: gli ACE-I possono ridurre la produzione di EPO, l'IRC frequentemente presente in corso di scompenso cardiaco è associata a ridotti livelli di EPO e resistenza alla stessa, l'assunzione di ASA, frequente nei pazienti con SC, può associarsi a micro-emorragie digestive. Quando l'anemia è determinata dallo SC (e non da altre cause) il trattamento con EPO e ferro può migliorare i sintomi e ridurre il rischio di ospedalizzazione per aggravamento dello SC. Sono comunque necessari studi su ampia scala in merito (58).

Diabete mellito

Nei trial clinici riguardanti pazienti affetti da SC il diabete ha una prevalenza di circa il 25%, ma in alcune casistiche raggiunge valori più elevati, fino al 30-38% (53). Lo studio di Framingham ha dimostrato che nei pazienti diabetici seguiti per 18 anni il RR di insufficienza cardiaca era 2.4 nei maschi e 5.2 nelle femmine rispetto ai non-diabetici. Tale valore saliva a 3.8 nei maschi ed a 5.5 volte nelle femmine, escludendo i soggetti con valvulopatie o con coronaropatia. Un aumento dell'1% di HbA1c comporta un aumento

dell'8% di SC in un periodo di 3 anni (25). I pazienti che presentano SC associato al diabete hanno capacità funzionali peggiori ed una prognosi più grave, con una più elevata mortalità coronarica e per insufficienza cardiaca. Purtroppo i dati disponibili si riferiscono a studi retrospettivi o limitati ad analisi per sottogruppi e mancano studi prospettici ad hoc. Diversi studi d'intervento con ACE-I e sartanici hanno documentato una ridotta incidenza di SC in pazienti a rischio elevato. Nello studio HOPE il trattamento con ramipril ha ridotto, tra l'altro, il rischio di SC (57). Nello studio LIFE, effettuato in ipertesi con IVS documentata all'ECG, nel sottogruppo dei diabetici si è verificata, oltre ad una significativa riduzione della mortalità da qualsiasi causa, una riduzione del tasso di ricovero per SC del 41% (33). Lo studio RENAAL, finalizzato a valutare gli effetti nefroprotettivi del losartan in diabetici di tipo II e nefropatia ha verificato una riduzione significativa del rischio di prima ospedalizzazione per SC del 32% (6). Sono documentati gli effetti vantaggiosi anche degli ACE-I nel ridurre il rischio di proteinuria, predittore indipendente di ospedalizzazione per SC e di mortalità, sia nei diabetici che non diabetici con disfunzione ventricolare sinistra (8). Ne viene raccomandata una certa cautela d'impiego, data la possibilità d'ipoglicemia (21). Nei diabetici, in cui è frequente un ipoadosteronismo iporeninamico è necessario, particolarmente in corso di terapia con ACE-I, un frequente controllo dei valori della potassiemia (31).

In una recente metanalisi effettuata su 6 studi riguardanti l'impiego di beta bloccanti in diabetici con SC (ANZ-Carvedilol; BEST; Carvedilol US Trials; CIBIS II; COPERNICUS; MERIF-HF) è risultato che i pazienti con diabete mellito hanno una mortalità globale maggiore rispetto ai non diabetici (RR, 1.25; 95% CI, 1.15-1.36; $P < .001$). In confronto con il placebo, la terapia BB per lo SC è risultata utile sia nei diabetici (RR, 0.84; 95% CI, 0.73-0.96; $P = .011$) che nei non diabetici (RR, 0.72; 95% CI, 0.65-0.79; $P < .001$) (18). La riduzione del rischio assoluto di morte è superiore con i BB nei pazienti con SC ma senza diabete rispetto a quella dei diabetici ($P = .023$). In sostanza, la terapia con beta-bloccanti migliora gli esiti nei pazienti

diabetici con scompenso cardiaco cronico, anche se non nella misura in cui vi riesce nei pazienti non diabetici. La riluttanza comune a trattare i pazienti diabetici con beta-bloccanti (a causa degli apparenti effetti negativi riscontrati sul metabolismo del glucosio e del mascheramento dei sintomi da ipoglicemia) potrebbe essere infondata. Nonostante che il numero limitato di studi disponibili in proposito e l'eterogeneità dei pazienti considerati non permettano un'analisi significativa delle differenze fra i vari agenti sui tassi di mortalità, è possibile affermare che tutti i pazienti sintomatici con scompenso cardiaco cronico, sia con che senza diabete, possono trarre beneficio dalla terapia con beta-bloccanti, e dovrebbero riceverli a meno che non siano assolutamente controindicati o non tollerati (23). Un problema specifico è costituito dagli ipoglicemizzanti impiegati nei diabetici con SC. Una terapia eccessivamente aggressiva comporta, particolarmente negli anziani, il rischio di crisi ipoglicemiche, con attivazione simpatica, vasocostrizione, aumento del post-carico, ischemia cardiaca. Nonostante che la metformina (MET) sia contraindicata nei pazienti diabetici portatori di SC e i tiazolidinedioni (TZD) non siano raccomandati nell'insufficienza cardiaca, in un campione di 13158 pazienti la MET veniva impiegata nell'11.2%, i TZD nel 16.1% ed entrambi i farmaci nel 24.4% (39). L'impiego della MET è associato al rischio d'insorgenza di acidosi lattica, con una mortalità di circa il 40% nei casi accertati (22). L'uso di TZD è risultato predittivo dello sviluppo di SC (HR =1.7) (11). Uno degli effetti indesiderati di questi agenti orali è l'incremento di peso, dovuto in parte alla ritenzione idrica; che può precipitare o esacerbare uno SC. I TZD dovrebbero essere pertanto usati con cautela nei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra. Tra le altre reazioni avverse vanno considerati l'aumento dell'LDL-C (rosiglitazone) e la rabdomiolisi (piogliazone) in associazione con le statine (30). La prevenzione e il trattamento dello SC in molti pazienti dovrebbe basarsi sulle linee guida di prevenzione primaria e secondaria, compreso il controllo della PA, l'uso di statine e di aspirina, la cessazione del fumo, l'implementazione della terapia con ACE-I, sartanici o BB nei pazienti con diabete e altri fattori di rischio CV.

Dislipidemie

Le statine riducono il rischio di ulteriori eventi cardiovascolari, compreso lo sviluppo di SC (34, 35, 42, 43). Nell'analisi post hoc relativa allo studio 4S è stato evidenziato che un abbassamento di colesterolo con simvastatina alla dose di 20-40 mg/die è in grado di ridurre la mortalità nei pazienti con CHD quando si manifesti lo SC (26). Nello studio ELITE-II la mortalità dei pazienti era significativamente minore nei pazienti che assumevano statine rispetto a quelli non in trattamento (44)

Ipotensione arteriosa

La maggior parte dei farmaci utilizzati nello SC riducono la PA e nei pazienti ipotensi la somministrazione di alcuni farmaci può risultare problematica. E' necessario, in questi casi, correggere l'ipovolemia eventualmente presente, eliminando tutti quei medicinali (calcio-antagonisti, nitrati, alfa-litici) che non migliorano l'outcome dello SC. Una volta eliminate le cause iatrogeniche di ipotensione dovrebbe essere ridotto il dosaggio dei diuretici. Solamente dopo tali provvedimenti può essere intrapresa la terapia con ACE-I e BB.

Arteriopatia periferica

La presenza di arteriopatia periferica (PAD), soprattutto se sintomatica ed associata a diabete mellito e/o ad ipertensione arteriosa, deve indurre ad un'attenta valutazione delle condizioni vascolari del paziente, data l'alta probabilità di una sottesa nefropatia ischemica, con implicazioni rilevanti nell'impiego degli ACE-I e degli inibitori dell'angio-II. L'associazione di SC e insufficienza renale con ipertensione, ateromasia polidistrettuale, asimmetria dei reni (con una differenza di 1.5 cm all'ecografia) deve evocare la possibilità dell'esistenza di una stenosi arteriosa renale bilaterale, con insufficienza cardio-renale e SC "apparente" (5). La PAD non costituisce una controindicazione assoluta all'impiego dei BB, anche se diversi trials hanno escluso questi pazienti, particolarmente quando sintomatici a riposo.

Alterazioni cognitive

Il deterioramento delle funzioni cognitive è frequentemente associato allo SC, in relazione alla compromissione del flusso cerebrale correlato al ridotto output cardiaco, con possibile contributo all'insorgenza di una demenza multinfattoriale. La valutazione delle

funzioni mentali viene raramente impiegata nei trials clinici (46, 52). Dato che le alterazioni cognitive sono frequentemente descritte in corso di SC è probabile che esse debbano considerate negli end point degli studi d'intervento farmacologico (31). La presenza di un deterioramento mentale condiziona in maniera rilevante sia la prescrivibilità di farmaci importanti (ad esempio warfarin) che l'adesione alle molteplici terapie necessarie nello SC.

Malattie croniche degenerative, infiammatorie ed invalidanti

Molti pazienti con SC sono anziani e soffrono di malattie degenerative-infiammatorie articolari, tali da richiedere un trattamento con FANS o con inibitori selettivi delle COX2. Questi farmaci, in relazione all'attivazione delle prostaglandine E₂ e I₂, inducono ritenzione idrosalina determinando slatentizzazione o deterioramento dello SC (15, 19, 40). L'impiego di farmaci biologici nel trattamento dell'artrite reumatoide (anti-TNF α , etanercept e infliximab) potrebbe avere implicazioni nello SC, dato l'ipotizzato ruolo delle citochine nella sua patogenesi, ma né l'etanercept né l'infliximab hanno determinato effetti benefici nello SC. Al contrario, etanercept e infliximab possono indurre aggravamento di SC o SC di nuova insorgenza (32).

La presenza di malattie invalidanti, infine, non solamente limita la valutazione funzionale del paziente (il *six minutes walking test* difficilmente può essere effettuato in un paziente anziano), ma anche l'accesso ai servizi sanitari e agli ambulatori "dedicati". Tale limitazione deve essere considerata nella pianificazione dell'assistenza, con una valutazione multidimensionale di ogni singolo paziente.

Polipatologia e politerapia: conclusioni

Uno dei problemi più rilevanti nel trattamento dello SC è costituito non tanto dalla già complessa terapia di base, ma, piuttosto, dalla molteplicità delle malattie concomitanti, che inducono a consultazioni e a prescrizioni multiple, spesso non necessarie (9). La politerapia può risultare deleteria per gli obiettivi terapeutici, in quanto aumenta il rischio di reazioni avverse determinate dall'impiego di farmaci che potrebbero essere evitati, d'interazioni tra medicinali e di ridotta compliance da parte del paziente.

In questo contesto è fondamentale saper selezionare le priorità e comprendere i bisogni reali del paziente.

Bibliografia

1. ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines. Committee on Management of Acute Myocardial Infarction. JACC 1999; 34: 891
2. Andreas S, Sleep, 2000; 23: S220
3. Au DH et al, Chest. 2002; 121 (3): 846
4. Barrett BJ e tal, Radiology 1993; 188: 171
5. Brammah A et al, BMJ. 2003; 326: 489
6. Brenner BM et al, N Engl J Med 2001; 345: 861
7. Brown WW et al, Am J Kidney Dis 2003; 42 (1): 22
8. Capes SE et al, Diabetes Care. 2000;23:377
9. Cleland JG et al, Heart Fail Monit. 2000;1(1): 8
10. Cleland JG et al, Lancet 2002; 360: 1631
11. Delea TE et al, Diabetes Care. 2003; 26 (11): 2983
12. Diaz-Sandoval LJ et al, 2002; 89 (3): 356
13. Di Learda A et al for the TEMISTOCLE Investigators, Am Heart J 2003; 146 e12
14. Dries DL et al, j Am Coll Cardiol. 2000;35: 681
15. Feenstra J et al, Drug Saf 1997; 17: 166
16. Flather MD et al, Lancet 2000; 6; 355(9215):1575
17. Gottlieb SS et al, Circulation. 2002;105:1348
18. Haas SJ et al, Am Heart J. 2003; 146 (5): 848-53.
19. Harris CJ et al, Curr Opin Nephrol Hypertens 2001; 10: 603
20. Havranek EP et al, Am Heart J. 2002; 143 (3): 412Herings RM et al, Lancet 1995; 345:1195
21. Hillege H et al, Heart Fail Monit. 2002; 2 (3): 78
22. Horlen C et al, Drug Topics 2001
23. Hunt HA et al, Circulation 2001; 104: 2996
24. Iribarren C et al, Circulation 2001; 103:2668
25. Kaneko Y et al, N Engl J Med, 2003; 348: 123
26. 3Kjiesus J et al, J Cardiac Fail 1997; 3: 249
27. Knight EL et al, Am Heart J. 1999; 138:849
28. Kosiborod M et al, Am J Med. 2003; 114 (2): 112
29. Krentz AJ et al, BMJ. 2000; 321: 252
30. Krum H et al, Lancet 2003; 362: 147
31. Kwon HJ et al, Ann Intern Med. 2003 May 20;138(10): 807
32. Lindholm LH et al, Lancet 2002; 359: 1004
33. Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group, New England Journal of Medicine 1998; 339: 1349
34. Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group, Lancet 2002; 359: 1379
35. Marriott RG, bmj.com, 12 Sep 2003
36. Masoudi FA et al, BMJ 2003; 327:513-514
37. Masoudi FA et al, Am Heart J. 2003; 146 (2): 250
38. Masoudi FA et al, JAMA. 2003; 290 (1): 81
39. Page J et al, Arch Intern Med 2000; 160: 777
40. Remme WJ et al, Eur Heart J 2001; 22: 1527
41. Sacks FM et al, New England Journal of Medicine; 1996; 335: 1001
42. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group, Lancet 1994; 344: 1383
43. Segal R et al, Eur J Heart Fail 2000; 2 (suppl): 96
44. Sekine Y et al, Chest. 2001; 120 (6): 1783
45. Sever P, J Renin Angiotensin Aldosterone Syst 2002; 3: 61
46. Sica D, J Cardiovasc Pharmacol. 1992; 20 Suppl 10:S13
47. Sica DA, Congest Heart Fail. 2003; 9 (2): 100
48. Silverberg DS et al, JACC 2000; 35 (7): 1737

49. Silverberg DS et al, Nephrol Dial Transplant. 2003; Suppl 8:VIII7
50. Solomon R et al, N Engl J Med 1994; 331: 1416
51. Staessen JA et al, Lancet 1997; 350: 757
52. Suskin N et al, 2000;21:1368
53. Taliercio CP et al, Ann Intern Med 1986; 104: 501
54. Teo KK et al, Lancet 2002; 360: 1037
55. Tepel M et al, New Engl J Med 2000; 343: 180
56. The Heart Outcome Evaluation Study Investigators, New Engl J Med 2000; 342: 145
57. The National Collaborating Centre for Chronic Conditions, NICE Guideline No. 5, 2003
58. Vancheri F, Caltanisetta, 13 giugno 2002
59. Zielinski J, Monaldi Arch Chest Dis. 1997; 65 (7-8): 567