

Rassegne

Come è cambiata la terapia medica dello scompenso cardiaco alla luce dei grandi trial clinici

Gianfranco Sinagra, Gastone Sabbadini*, Andrea Di Lenarda, Roberto Gortan, Laura Massa, Elisa Carniel, Mauro Driussi

Divisione di Cardiologia, Ospedale Maggiore, *Cattedra di Geriatria, Università degli Studi, Trieste

Key words:
Clinical trials;
Heart failure;
Medical therapy.

In the last years, the treatment of heart failure has radically changed, as has knowledge of this complex and heterogeneous clinical syndrome. This is largely due to the results of several multicenter clinical trials, which have been undertaken since the late 80's. These trials have not only contributed to the elaboration of present-day treatment protocols, but also to a better understanding of the pathophysiologic mechanisms involved in heart failure.

In the past, heart failure was generally interpreted on the basis of pathophysiologic models according to which hemodynamic abnormalities played a very important role in determining the clinical presentation and evolution of the disease. This led to the use of digitalis, diuretics, inotropic drugs and vasodilators for the treatment of heart failure.

More recently, improved knowledge of the pathophysiologic mechanisms involved in the progression of this disease has highlighted the central role and the complexity of various neurohormonal mechanisms. Antagonism of these systems has proved to be the only strategy which favorably modifies the natural history of heart failure. The proved effectiveness of ACE-inhibitors and particularly of beta-blockers in patients with heart failure and left ventricular systolic dysfunction was the most convincing demonstration of the validity of this model.

However, the evolution and updating of the guidelines on the treatment of heart failure should only be considered as the first step in the development of strategies aimed at extending these principles to daily clinical practice and in particular to the real patient who is different from patients typically enrolled in heart failure trials. Moreover, the development of new effective models for the management of the ever-growing number of patients with heart failure is of utmost urgency.

(Ital Heart J Suppl 2001; 2 (2): 97-115)

© 2001 CEPI Srl

Ricevuto il 30 agosto 2000; accettato il 2 ottobre 2000.

Per la corrispondenza:

Dr. Gianfranco Sinagra

Divisione di Cardiologia
Ospedale Maggiore
Piazza Ospedale, 1
34100 Trieste

E-mail: gianfranco.
sinagra@aots.sanita.fvg.it

Introduzione

Il trattamento farmacologico dello scompenso cardiaco ha subito nel corso del tempo un radicale mutamento, al passo con l'evolversi delle conoscenze e dei modelli concettuali concernenti questa complessa ed eterogenea sindrome clinica¹.

In passato, essa è stata essenzialmente interpretata sulla base di paradigmi fisiopatologici che assegnavano alle alterazioni emodinamiche (aumento delle pressioni di riempimento cardiache, deficit di contrattilità miocardica, incremento delle resistenze vascolari periferiche) un ruolo di primaria importanza nel determinarne l'espressività e l'evolutivezza clinica. Ciò ha portato a ritenere che la terapia medica ottimale fosse quella che si dimostrava in grado di contrastare direttamente tali alterazioni: l'evidenza dell'efficacia di un farmaco era data dalla capacità di indurre un rapido migliora-

mento dei parametri emodinamici, associato anche ad un beneficio sui sintomi. Nei fatti, tale approccio ha dapprima legittimato l'impiego della digitale e dei diuretici, per lungo tempo gli unici agenti farmacologici disponibili per il trattamento dello scompenso cardiaco, ed in seguito fornito il razionale su cui si sono fondate le aspettative nei confronti degli inotropi positivi non digitalici e dei composti dotati di proprietà vasodilatatrici².

Più di recente, la comprensione dei fenomeni fisiopatologici legati all'insorgenza ed alla progressione dello scompenso cardiaco è significativamente evoluta, facendo emergere la centralità e la complessità del ruolo svolto dai meccanismi neuroendocrinali³. In particolare, è risultato evidente che l'iperattivazione di numerosi sistemi, come ad esempio quelli renina-angiotensina-aldosterone e simpato-adrenergico, ha effetti chiaramente deleteri nel

lungo termine e che il loro antagonismo rappresenta la sola strategia farmacologica in grado di esercitare un favorevole impatto sulla storia naturale della sindrome⁴.

Una parte importante nel determinare questo nuovo modo di concepire e trattare lo scompenso cardiaco l'hanno avuta gli ampi studi randomizzati e controllati condotti a partire dalla seconda metà degli anni '80. La "medicina basata sulle evidenze cliniche" ha sicuramente rappresentato prima di tutto una svolta epocale in termini di approccio metodologico alla sperimentazione clinica farmacologica, consentendo di rispondere a quella che è la domanda fondamentale in una sindrome caratterizzata da elevati tassi di mortalità, vale a dire se un trattamento migliora o no la sopravvivenza dei pazienti. Tuttavia, non vi è alcun dubbio che, oltre a modificare radicalmente gli orientamenti terapeutici rispetto al passato, i grandi trial clinici hanno anche contribuito in misura significativa ad evidenziare i limiti delle precedenti teorie interpretative dello scompenso cardiaco facendo emergere nuovi e più intricati scenari fisiopatologici.

I farmaci per lo scompenso cardiaco al vaglio dei grandi trial clinici

Questa rassegna prende in considerazione il modello di cardiopatia scompensata caratterizzato da esclusiva o prevalente disfunzione sistolica del ventricolo sinistro, in quanto ad esso si riferiscono e possono applicarsi i risultati dei grandi trial farmacologici sullo scompenso cardiaco.

Digitale. La digitale ha avuto per lungo tempo un ruolo preminente nel trattamento dello scompenso cardiaco, essenzialmente in ragione della sua dimostrata capacità di stimolare la contrattilità miocardica depressa⁵. Tuttavia, il dibattito sui meccanismi d'azione, le indicazioni terapeutiche e l'efficacia clinica della digitale è sempre stato acceso e sino a pochi anni fa non vi erano ancora dati sufficienti per permettere conclusioni definitive sui reali vantaggi derivanti dal suo impiego nei pazienti con scompenso cardiaco^{6,7}.

Una prima risposta ai molti interrogativi è stata fornita da una serie di studi randomizzati e controllati, svolti tra la fine degli anni '80 e l'inizio degli anni '90, che hanno confrontato la digitale con gli ACE-inibitori⁸⁻¹⁰ o con altri farmaci inotropi positivi¹¹⁻¹³. Questi studi, seppur disomogenei nel loro disegno, hanno complessivamente evidenziato che nel corso di trattamenti prolungati la digossina è in grado di riprodurre benefici clinici sui sintomi, sulla tolleranza allo sforzo e sulla funzione ventricolare sinistra ottenuti con l'ACE-inibizione o con gli inotropi non digitalici ma, diversamente da quanto può accadere con questi ultimi, il suo impiego non si associa ad un rischio aumentato di mortalità.

Nel 1993 sono comparsi due importanti studi multicentrici placebo-controllati, il PROVED (Prospective Randomized Study of Ventricular Failure and the Efficacy of Digoxin)¹⁴ ed il RADIANCE (Randomized Assessment on the Effect of Digoxin and Inhibitors of Angiotensin Converting Enzyme)¹⁵ (condotti rispettivamente su 88 e 178 pazienti, in II-III classe funzionale NYHA e con frazione di eiezione ventricolare sinistra- $FE \leq 35\%$, per un follow-up della durata di 3 mesi), che hanno analizzato gli effetti dell'interruzione del trattamento cronico con digossina. Indipendentemente dal fatto che la terapia di base comprendesse i diuretici da soli od in associazione agli ACE-inibitori, a seguito della sospensione del farmaco è stato possibile documentare un peggioramento della classe funzionale, della capacità di esercizio e della FE con un aumentato rischio di ospedalizzazione per aggravamento dello scompenso cardiaco.

Infine, nel 1997 sono stati pubblicati i risultati del trial DIG (Digitalis Investigation Group)¹⁶ (7788 pazienti arruolati, prevalentemente in II-III classe funzionale NYHA e con $FE \leq 45\%$, follow-up medio di 37 mesi) che hanno contribuito a chiarire gli effetti della digossina sui principali endpoint di morbidità e mortalità. È emersa l'efficacia del farmaco nel ridurre i ricoveri ospedalieri per cause cardiovascolari (-13%, $p < 0.001$), in particolare quelli dovuti ad aggravamento dello scompenso cardiaco (-28%, $p < 0.001$), mentre si è evidenziato un effetto neutro sulla mortalità cardiaca globale dal momento che, a fronte di una tendenza alla diminuzione dei decessi per deficit di pompa (-12%, $p = 0.06$), il suo impiego è risultato associato ad un lieve aumento del numero di morti improvvise o per infarto miocardico acuto.

Commento: araba fenice o proteo? Non esiste farmaco per lo scompenso cardiaco che abbia suscitato e che, dopo più di 200 anni di utilizzo clinico, continui a suscitare tanto dibattito e tante controversie come la digitale¹⁷. Data troppo frettolosamente per morta e sepolta all'avvento di altri, ben più potenti, agenti dotati di proprietà inotrope positive, la digitale è stata capace di risorgere dalle proprie ceneri (un po' araba fenice ...) per riproporsi come farmaco utile nello scompenso cardiaco in una veste sostanzialmente diversa rispetto al passato (... un po' proteo), vale a dire più per la sua azione modulante i sistemi neurormonali (capacità di contrastare già a basse concentrazioni la secrezione di renina da parte del rene e l'efferenza di impulsi simpatici dal sistema nervoso centrale)^{18,19} che non grazie alla ben nota, ma tutto sommato modesta, proprietà di stimolare la contrattilità miocardica. Sta di fatto che, a differenza di tutti gli altri inotropi positivi che non sono sopravvissuti al vaglio critico dei grandi trial, la digitale è ancor oggi un farmaco raccomandato ed ampiamente utilizzato nei pazienti con scompenso cardiaco persistente nonostante una terapia ottimizzata con ACE-inibitori e diuretici.

Diuretici. I diuretici costituiscono un punto fermo nel trattamento medico dello scompenso cardiaco ed, in particolare, è ben nota la loro capacità di contrastare i segni ed i sintomi di congestione polmonare e sistemica con una rapidità ed un'intensità che non trova eguali in alcuna altra classe di farmaci²⁰.

Sebbene l'azione farmacologica principale dei vari diuretici (dell'ansa, tiazidici, sulfonamidici) sia ovviamente quella che si esplica a livello renale mediante un incremento dell'escrezione urinaria di sodio ed acqua, anche gli effetti emodinamici contribuiscono a determinarne l'efficacia terapeutica²¹. Diversi studi a breve termine hanno infatti documentato come il miglioramento del quadro clinico indotto da questi farmaci²²⁻²⁷ si accompagni ad una favorevole risposta emodinamica (venodilatazione, riduzione delle pressioni di riempimento cardiache, miglioramento della performance sistolica ventricolare)²⁸⁻³².

Accanto ai benefici certi in acuto, per i quali l'evidenza clinica è clamorosa, i diuretici hanno dimostrato di occupare un ruolo chiave anche nel trattamento cronico dello scompenso cardiaco, configurandosi come farmaci necessari, anche se spesso non sufficienti, per il successo di qualunque strategia terapeutica a lungo termine. In tal senso, è paradigmatico quanto evidenziato dal Captopril-Digoxin Multicenter Research Group⁸ (300 pazienti, II-III classe funzionale NYHA, follow-up 24 mesi), vale a dire che i diuretici da soli non sono in grado di mantenere la stabilità clinica per lunghi periodi di tempo, ma se impiegati in combinazione con digitale od ACE-inibitori concorrono a ridurre il rischio di instabilizzazione del quadro di scompenso cardiaco. La difficoltà di poter prescindere dall'impiego dei diuretici è dimostrata anche da altri studi di più piccole dimensioni, in cui i tentativi di sostituirli con ACE-inibitori o di sospendarli nei pazienti già in trattamento con questi ultimi comporta nella maggioranza dei casi un peggioramento dello scompenso cardiaco tale da richiederne la reintroduzione entro breve termine³³⁻³⁹.

A differenza di tutti gli altri farmaci impiegati o proposti per il trattamento dello scompenso cardiaco, l'impatto dei diuretici sulla sopravvivenza a lungo termine non è mai stato formalmente testato e documentato⁴⁰. Va tuttavia ricordato che i grandi trial condotti con gli ACE-inibitori ed i betabloccanti ed in cui è stato evidenziato un beneficio sull'endpoint mortalità hanno per la maggior parte arruolato pazienti in concomitante trattamento diuretico, considerazione quest'ultima indispensabile quando si voglia valutare l'efficacia complessiva di una determinata strategia terapeutica.

Commento: "bagnati" ... alla fonte dell'eterna giovinezza. Dopo oltre 50 anni di estensivo impiego clinico, i diuretici continuano ad occupare una posizione di primo piano nella terapia dello scompenso cardiaco rappresentando il presidio farmacologico più efficace al fine di migliorare l'emodinamica e la clinica dei pazienti con segni e sintomi di congestione. Sebbene essi non

possano essere considerati una forma ideale di trattamento (anzi, è ampiamente dimostrato che la terapia diuretica comporta una significativa attivazione dei sistemi neuroormonali e può associarsi ad un aumentato rischio di morte improvvisa)⁴¹⁻⁴⁵, la mancanza di reali alternative per un adeguato controllo della ritenzione idrosalina li rende di fatto componenti insostituibili di qualunque strategia terapeutica a breve o lungo termine. Pertanto, anche se in passato l'effetto dei diuretici sulla sopravvivenza non è mai stato valutato in modo rigoroso, uno studio randomizzato in cui questi farmaci vengano negati al gruppo di controllo appare francamente improponibile ed allo stato attuale delle conoscenze non vi è alcuna ragione per pensare che non sarà così anche per il futuro.

Vasodilatatori diretti (Tab. D)⁴⁶⁻⁵¹. La constatazione che nei pazienti affetti da scompenso cardiaco il precario ed il postcarico sono frequentemente aumentati aveva portato nel passato a ritenere potenzialmente utile l'impiego di farmaci vasodilatatori⁵², alcuni dei quali agiscono sul distretto arterioso (minoxidil, idralazina, prazosina, calcioantagonisti), altri prevalentemente su quello venoso (nitroderivati), mentre altri ancora possiedono un'azione bilanciata (nitroprussiato, flosequinan, ACE-inibitori)⁵³.

In effetti, le risposte emodinamiche che la maggior parte di questi agenti è in grado di indurre avrebbero dovuto teoricamente risultare vantaggiose, derivandone una riduzione del carico di lavoro che grava sul cuore insufficiente⁵⁴⁻⁵⁹. Tuttavia, l'evidenza ottenuta con i vasodilatatori diretti nel trattamento cronico dello scompenso cardiaco è stata nel complesso deludente.

Negli anni '80, numerosi studi randomizzati e controllati di piccole dimensioni hanno documentato come l'impiego prolungato di agenti quali l'isosorbide dinitrato, l'idralazina, il minoxidil e la prazosina sia frequentemente contrassegnato dal rapido estinguersi dei benefici clinici iniziali per fenomeni di tolleranza farmacologica e dalla comparsa di effetti collaterali cardiovascolari talora gravi⁶⁰⁻⁶⁴.

Negli anni '90, favorevoli aspettative erano state riposte nel flosequinan (potente vasodilatatore misto dotato anche di proprietà inotrope positive) che nello studio REFLECT (Randomized Evaluation of Flosequinan on Exercise Tolerance)⁶⁵ (193 pazienti, II-III classe funzionale NYHA, FE < 40%, follow-up 3 mesi) e nel FACET (Flosequinan-ACE Inhibitor Trial)⁶⁶ (322 pazienti, II-III classe funzionale NYHA, FE ≤ 35%, follow-up 4 mesi) aveva determinato un significativo miglioramento dei sintomi e della tolleranza allo sforzo; purtroppo, il successivo e più vasto trial PROFILE (Prospective Randomized Flosequinan Longevity Evaluation)⁴⁷ è stato precocemente interrotto per un eccesso di mortalità nel braccio trattato con questo farmaco (+43%, p < 0.05). Inoltre, uno studio pilota condotto dall'Epoprostenol Multicenter Research Group⁶⁷ (33 pazienti, III-IV classe funzionale NYHA, follow-up 3

Tabella I. Disegno e risultati dei trial di mortalità con farmaci vasodilatatori nello scompenso cardiaco.

Trial	Anno	N. pazienti	Eziologia	Classe NYHA	FE (%)	Follow-up (mesi)	Morti totali (RR, %)
Vasodilatatori diretti							
V-HeFT I (idralazina-IDN) ⁴⁶	1986	642	M	II-III	< 45	28	↓ 34 p = 0.028
PROFILE (flosequinan) ⁴⁷	1993	3500	M	II-III	≤ 35	9	↑ 43 p < 0.05
FIRST (epoprostenolo) ⁴⁸	1997	875	M	III-IV	≤ 25	6	↑ p = 0.055
Calcioantagonisti							
V-HeFT III (felodipina) ⁴⁹	1997	450	M	I-III	≤ 45	18	-
PRAISE (amlodipina) ⁵⁰	1996	1153	M	III-IV	< 30	14	p = NS ↓ 16
PRAISE II (amlodipina)*	2000	1652	ID	III-IV	< 30	24	-
MACH-1 (mibefradil) ⁵¹	2000	2590	M	III-IV	< 35	26	p = NS ↑ 14 p = NS

FE = frazione di eiezione del ventricolo sinistro; ID = idiopatica; IDN = isosorbide dinitrato; M = mista; RR = rischio relativo. * non ancora pubblicato; ↑ = aumento; ↓ = diminuzione; - = invariato.

mesi) aveva documentato un miglioramento emodinamico e clinico con l'impiego della prostaciclina per infusione endovenosa continua, suggerendo la potenziale utilità di tale forma di trattamento nei pazienti con scompenso cardiaco di grado avanzato; tuttavia, un trial di maggiori dimensioni, il FIRST (Flolan International Randomized Survival Trial)⁴⁸, ha in seguito evidenziato l'effetto sfavorevole dell'epoprostenolo sulla sopravvivenza a lungo termine ($p = 0.055$).

L'unica eccezione al trend negativo osservato con i vasodilatatori diretti è rappresentata dall'impiego combinato dell'idralazina e dell'isosorbide dinitrato che alle dosi medie di 270 e 136 mg/die rispettivamente, nel V-HeFT I (Vasodilators-Heart Failure Trial I)⁴⁶ hanno determinato una significativa riduzione della mortalità (-34%, $p = 0.028$) rispetto alla terapia con digitale e diuretici od alla terapia convenzionale più prazosina.

Un aspetto interessante sia sotto il profilo fisiopatologico che terapeutico, relativo all'efficacia di questa associazione di vasodilatatori rispetto a quella degli ACE-inibitori, è stato affrontato nel V-HeFT II⁶⁸ (804 pazienti, II-III classe funzionale NYHA, FE ≤ 45%, follow-up 30 mesi). Sebbene idralazina ed isosorbide dinitrato si siano rivelati più efficaci nel migliorare la tolleranza allo sforzo e la funzione ventricolare, è emersa la superiorità dell'enalapril nel ridurre la mortalità totale (-28%, $p = 0.016$), soprattutto per una contrazione del numero di morti improvvise (-19%, $p = 0.015$). Tale dato è stato successivamente confermato dall'Hy-C Trial (Hydralazine-Captopril)⁶⁹ (117 pazienti, III-IV classe funzionale NYHA, follow-up 8 mesi), che ha paragonato gli effetti dell'idralazina e del captopril (entrambi associati all'isosorbide dinitrato) in pazienti posti in lista d'attesa per trapianto cardiaco ed in cui l'ACE-inibitore ha ridotto in misura significativa

sia la mortalità totale ($p = 0.05$) che quella improvvisa ($p = 0.01$).

Nonostante i presupposti favorevoli per un loro utilizzo nel trattamento cronico dello scompenso cardiaco⁷⁰, anche l'esperienza con un gruppo distinto di farmaci vasodilatatori, quello dei calcioantagonisti, è stata sostanzialmente sfavorevole probabilmente in ragione degli effetti inotropi negativi talora assai marcati e della sfavorevole attivazione neuroormonale che questi agenti inducono⁷¹. In particolare, è emersa la variabilità delle risposte emodinamiche acute, il rischio di gravi manifestazioni collaterali cardiovascolari, la scarsa correlazione tra effetti emodinamici e clinici, l'assenza di consistenti benefici sui sintomi e sulla tolleranza allo sforzo con la possibilità di un drammatico peggioramento del quadro di scompenso cardiaco nei pazienti più compromessi⁷²⁻⁷⁶.

Per gli agenti di prima generazione le informazioni relative agli effetti a lungo termine derivano essenzialmente dall'analisi dei sottogruppi con scompenso cardiaco arruolati in alcuni grandi trial clinici sul postinfarto, come lo SPRINT (Secondary Prevention Reinfarction Israeli Nifedipine Trial)⁷⁷ con la nifedipina (2276 pazienti, follow-up 10 mesi) ed il DAVIT II (Danish Verapamil Infarction Trial II)^{78,79} con il verapamil (1775 pazienti, follow-up 16 mesi), nei quali non è stato evidenziato alcun beneficio con l'impiego di questi calcioantagonisti. Il diltiazem ha determinato un maggior rischio di sviluppare un quadro di scompenso cardiaco manifesto nel sottogruppo con disfunzione ventricolare postinfartuale incluso nel MDPIT (Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial)^{80,81} (2466 pazienti, follow-up 25 mesi), mentre nei soggetti con cardiomiopatia ad eziologia idiopatica arruolati nel DiDi Trial (Diltiazem in Dilated Cardiomyopathy)⁸² (186 pazien-

ti, II-IV classe funzionale NYHA, FE < 50%, follow-up 24 mesi) il suo impiego è risultato associato ad un beneficio sui sintomi e sulla tolleranza allo sforzo senza alcun effetto sulla mortalità o la necessità di inserimento in lista trapianto.

Per i calcioantagonisti di seconda e terza generazione, dotati di maggior selettività d'azione e quindi con minori effetti inotropi negativi, era stato suggerito che potessero essere meglio tollerati e maggiormente efficaci nel trattamento dello scompenso cardiaco⁸³. Tuttavia, nel V-HeFT III⁴⁹ l'impiego della felodipina non è risultato associato ad alcun beneficio clinico ed, in particolare, non sono emersi vantaggi rispetto al placebo in termini di mortalità. Nello studio PRAISE (Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation)⁵⁰ con l'amlodipina vi era stato un trend positivo sulla riduzione della mortalità (-16%, p = 0.07) ed, in particolare, un effetto statisticamente significativo nel sottogruppo di pazienti con cardiomiopatia dilatativa idiopatica (-46%, p < 0.001, *post hoc analysis*); peraltro, quest'ultimo dato non ha trovato conferma nello studio PRAISE II, recentemente conclusosi senza alcuna evidenza di vantaggi legati all'impiego di questo calcioantagonista (dati non ancora pubblicati, presentati oralmente alla 49th Scientific Session of the American College of Cardiology, Anaheim, CA, 2000). Infine, nel trial MACH-1 (Mortality Assessment in Congestive Heart Failure)⁵¹, che ha testato tollerabilità ed efficacia del mibefradil, è stato osservato un incremento dei decessi (+14%, p = NS) nel gruppo trattato con questo bloccante selettivo dei canali T del calcio ed a causa di ciò la molecola è stata ritirata dal commercio.

Commento: l'esordio potenzialmente fuorviante dei "Veterani". Il V-HeFT I, pubblicato nel 1986, rappresenta il primo grande trial multicentrico in cui sia stato

possibile dimostrare che una terapia farmacologica può incidere positivamente sulla sopravvivenza dei pazienti affetti da scompenso cardiaco. I risultati ottenuti sono stati inizialmente messi in relazione con gli effetti emodinamici prodotti dall'associazione idralazina-isosorbide dinitrato, e ciò ha contribuito non poco ad alimentare le aspettative nei confronti dei farmaci vasodilatatori. La parziale infondatezza di tale ipotesi è stata in seguito dimostrata non solo dai risultati, nel complesso assai deludenti, dei trial condotti con altri agenti dotati di simili proprietà farmacologiche, ma anche da successive evidenze cliniche che hanno individuato l'esistenza di meccanismi d'azione alternativi alla base dell'efficacia clinica di idralazina ed isosorbide dinitrato (attenuazione dei processi di rimodellamento cardiaco da parte dei nitrati, interferenza dell'idralazina sullo sviluppo della tolleranza ai nitrati)^{84,85}.

Inotropi positivi non digitalici (Tab. II)^{12,86-93}. Oltre che sui farmaci vasodilatatori, notevoli aspettative sono state riposte in passato anche sugli agenti inotropi positivi non digitalici⁹⁴, alcuni dei quali esplicano la loro azione aumentando i livelli intracellulari di AMP ciclico (agonisti beta-adrenergici, inibitori delle fosfodiesterasi) mentre altri possiedono meccanismi d'azione multipli (vesnarinone, pimobendan)⁹⁵.

In virtù del fatto di possedere anche proprietà vasodilatatrici, la maggior parte di essi sembrava presentare le caratteristiche ideali per il trattamento dei pazienti con scompenso cardiaco, potendo migliorare la funzione ventricolare sia mediante un aumento della contrattilità miocardica che con una riduzione del precarico e del postcarico. Tuttavia, nonostante i favorevoli effetti emodinamici documentabili sia in acuto che in cronico ed i benefici clinici ottenuti nel breve termine⁹⁶⁻¹⁰⁰, nel

Tabella II. Disegno e risultati dei trial di mortalità con farmaci inotropi positivi non digitalici nello scompenso cardiaco.

Trial	Anno	N. pazienti	Eziologia	Classe NYHA	FE (%)	Follow-up (mesi)	Morti totali (RR, %)	Morti improvvise (RR, %)
Xamoterol Study Group (xamoterolo) ⁸⁶	1990	516	M	III-IV	ND	4	↑ p = 0.02	↑ ND
Enoximone Multicenter Trial (enoximone) ⁸⁷	1990	102	M	II-III	< 40	4	↑ p < 0.05	ND
Enoximone Investigators (enoximone) ⁸⁸	1994	151	M	III-IV	ND	12	↑ p < 0.05	↑ ND
Milrinone Multicenter Trial (milrinone) ¹²	1989	230	M	II-III	ND	3	↑ p = 0.064	- p = NS
PROMISE (milrinone) ⁸⁹	1991	1088	M	III-IV	≤ 35	6	↑ 28 p = 0.038	↑ 69 p = 0.005
PICO (pimobendan) ⁹⁰	1996	317	M	II-III	≤ 45	11	↑ p = NS	↑ p = NS
PRIME II (ibopamina) ⁹¹	1997	1906	M	III-IV	≤ 35	6	↑ 26 p = 0.017	- p = NS
Vesnarinone Study Group (vesnarinone) ⁹²	1993	477	M	II-IV	≤ 30	6	↓ 62 p = 0.002	↓ ND
Vesnarinone Investigators (vesnarinone) ⁹³	1998	3853	M	II-IV	≤ 30	9	↑ 18 p = 0.02	↑ p = 0.01

ND = dato non disponibile. Altre abbreviazioni e simboli come in tabella I.

corso di trattamenti prolungati per via orale questi farmaci hanno fornito risultati del tutto negativi.

Tra i farmaci beta-adrenergici, quello che aveva suscitato maggiori aspettative per le sue proprietà di beta₁-agonista parziale è stato lo xamoterolo, ma ai benefici sui sintomi e sulla tolleranza allo sforzo evidenziati nel German and Austrian Xamoterol Study¹¹ (433 pazienti, II-III classe funzionale NYHA, follow-up 3 mesi) ha fatto seguito l'eccesso di eventi fatali ($p = 0.02$) osservato nel più ampio Xamoterol in Severe Heart Failure Study⁸⁶.

Anche l'agonista dei recettori dopaminergici ibopamina, che nel DIMT (Dutch Ibopamine Multicenter Trial)¹³ (161 pazienti, II classe funzionale NYHA, follow-up 6 mesi) e nel PRIME I (Prospective Randomized Study of Ibopamine on Mortality and Efficacy)¹⁰¹ (266 pazienti, II-III classe funzionale NYHA, FE < 40%, follow-up 6 mesi) aveva prodotto qualche miglioramento sulla classe funzionale e sulla capacità di esercizio, nel successivo PRIME II⁹¹ è risultato associato ad un rischio aumentato di mortalità (+26%, $p = 0.017$).

Per quanto riguarda gli inibitori delle fosfodiesterasi, in due studi multicentrici con l'amrinone^{102,103} (rispettivamente 99 e 173 pazienti, II-III classe funzionale NYHA, follow-up 3 mesi), il trattamento attivo non ha indotto alcun miglioramento dei sintomi, della tolleranza allo sforzo e della funzione ventricolare rispetto a quello con placebo, mentre è risultato frequentemente associato alla comparsa di effetti collaterali indesiderati. Ancor più negativi i risultati ottenuti con l'enoximone, per il quale sia dall'Enoximone Multicenter Trial⁸⁷ che dall'Enoximone Investigators Trial⁸⁸ è chiaramente emerso il dato preoccupante di un eccesso di mortalità ($p < 0.05$), prevalentemente per cause aritmiche. Altrettanto sconcertanti i dati sull'impiego del milrinone: dopo il trend sfavorevole sulla sopravvivenza ($p = 0.064$) evidenziato dal Milrinone Multicenter Trial¹², nel successivo e più vasto trial PROMISE (Prospective Randomized Milrinone Survival Evaluation)^{89,104} il farmaco è risultato associato ad un significativo aumento della mortalità totale (+28%, $p = 0.038$), soprattutto di quella improvvisa (+69%, $p = 0.005$).

Al contrario, i dati del Vesnarinone Study Group⁹² avevano suggerito un possibile beneficio dose-dipendente del vesnarinone, essendo stata documentata una riduzione della mortalità con l'impiego di 60 mg/die di farmaco (-62%, $p = 0.002$); peraltro, il dato non ha trovato conferma da parte dei Vesnarinone Trial Investigators⁹³, che hanno evidenziato nel braccio in trattamento un aumento significativo delle morti totali (+18%, $p = 0.02$) ed in particolare di quelle improvvise ($p = 0.01$). Anche nel caso del pimobendan, ai favorevoli risultati su qualità di vita, tolleranza allo sforzo e necessità di ospedalizzazioni per scompenso cardiaco forniti dal Pimobendan Multicenter Research Group¹⁰⁵ (198 pazienti, III-IV classe funzionale NYHA, follow-up 3 mesi) e dal Pimobendan-Enalapril Study Group¹⁰⁶ (242 pazienti, II-III classe funzionale NYHA, follow-up 6 mesi) ha

fatto seguito nel trial PICO (Pimobendan in Congestive Heart Failure)⁹⁰ un effetto tendenzialmente negativo del farmaco sulla mortalità, soprattutto improvvisa, e sulle ospedalizzazioni per cause cardiovascolari.

Relativamente ai benefici e rischi dell'impiego continuo od intermittente per via endovenosa di farmaci inotropi positivi nello scompenso cardiaco refrattario alla terapia massimale *per os*, le esperienze controllate sono scarse e l'evidenza complessiva negativa. Gli agenti più studiati sono stati la dobutamina, da sola od in associazione alla dopamina, ed il milrinone¹⁰⁷⁻¹¹⁰. Per quanto riguarda la dobutamina, alfa₁-beta₁-beta₂-agonista, è paradigmatico lo studio condotto da Dies et al.¹⁰⁷ (60 pazienti, III-IV classe funzionale NYHA), interrotto dopo 2 mesi per il verificarsi di un eccesso di morti aritmiche nel braccio trattato. Recentemente si è concluso un trial di considerevoli dimensioni, l'OPTIMECHF (Outcomes of a Prospective Trial of Intravenous Milrinone for Exacerbation of Chronic Heart Failure) (951 pazienti, III-IV classe funzionale NYHA, FE < 40%, follow-up 2 mesi), in cui il trattamento con milrinone è risultato gravato da un numero di complicanze significativamente maggiore rispetto a quello con placebo, mentre non ha apportato alcun vantaggio in termini di prevenzione della progressione dello scompenso cardiaco e di riduzione delle ospedalizzazioni e della mortalità, pur evidenziandosi su quest'ultimo endpoint un trend favorevole al milrinone nel sottogruppo ad eziologia idiopatica (dati non ancora pubblicati, presentati oralmente alla 49th Scientific Session of the American College of Cardiology, Anaheim, CA, 2000).

Commento: i giganti dai piedi d'argilla. Ancor più che dai risultati ottenuti con i vasodilatatori, la teoria emodinamica è stata ampiamente contraddetta da quelli dei trial condotti con gli inotropi positivi non digitalici. Questi farmaci si sono rivelati degli autentici giganti dai piedi d'argilla, in grado di fornire acutamente evidenti e talora clamorosi benefici emodinamici, ma il cui impiego prolungato è risultato associato a scarsi benefici clinici e ad un impatto negativo sulla sopravvivenza dei pazienti. L'eccesso di eventi fatali osservati è in buona parte da mettere in relazione con le proprietà pro-aritmiche in possesso della maggior parte degli inotropi non digitalici¹¹¹. Tuttavia, determinando un incremento del lavoro in un cuore già in condizioni di relativo deficit energetico, questi agenti causano un'accelerazione dei processi degenerativi cellulari e di rimodellamento ventricolare e quindi possono incidere sfavorevolmente anche sulla progressione di malattia e sulla mortalità non improvvisa^{112,113}.

Antagonisti dell'asse renina-angiotensina-aldosterone (Tab. III)¹¹⁴⁻¹²⁰. Il più grande progresso conseguito nel trattamento farmacologico dello scompenso cardiaco nel corso degli ultimi 20 anni è sicuramente rappresentato dall'impiego degli ACE-inibitori, la cui efficacia è essenzialmente da ricondursi all'antagonismo neuror-

Tabella III. Disegno e risultati dei grandi trial con farmaci ACE-inibitori nello scompenso cardiaco.

Trial	Anno	N. pazienti	Eziologia	Classe NYHA	FE (%)	Follow-up (mesi)	Ricoveri SC (RR, %)	Morti totali (RR, %)	Morti SC (RR, %)	Morti improvvise (RR, %)
CONSENSUS (enalapril 18.4 mg/die) ¹¹⁴	1987	253	M	IV	ND	6	ND	↓ 27 p = 0.003	↓ 50 p < 0.001	- p = NS
SOLVD-T (enalapril 16.6 mg/die) ¹¹⁵	1991	2569	M	II-III	≤ 35	41	↓ 26 p < 0.0001	↓ 16 p = 0.0036	↓ 22 p = 0.0045	↓ 10 p = NS
SOLVD-P (enalapril 16.7 mg/die) ¹¹⁶	1992	4228	M	I-II	≤ 35	37	↓ 44 p < 0.001	↓ 8 p = NS	↓ 21 p = NS	↓ 7 p = NS
SAVE (captopril 18-150 mg/die) ¹¹⁷	1992	2231	IS	I	≤ 40	42	↓ 22 p = 0.019	↓ 19 p = 0.019	↓ 36 p = 0.032	- p = NS
AIRE (ramipril 5-10 mg/die) ¹¹⁸	1993	2006	IS	II-III	ND	15	ND	↓ 27 p = 0.002	ND	ND
TRACE (trandolapril 1-4 mg/die) ¹¹⁹	1995	1749	IS	I-IV	≤ 35	24	ND	↓ 22 p = 0.001	↓ 25 p = NS	↓ 24 p = 0.03
SMILE (zofenopril 15-60 mg/die) ¹²⁰	1995	1556	IS	I-IV	ND	12	ND	↓ 29 p = 0.011	ND	ND

IS = ischemica; SC = scompenso cardiaco. Altre abbreviazioni e simboli come in tabelle I e II.

monale ed, in particolare, alla capacità di contrastare gli effetti deleteri derivanti dall'attivazione dell'asse renina-angiotensina-aldosterone, oltre che dei sistemi arginina-vasopressina e simpato-adrenergico^{3,4,121}.

I benefici sui sintomi, sulla tolleranza allo sforzo e sulla struttura e funzione ventricolare sinistra prodotti dalla terapia cronica con ACE-inibitori sono ormai ampiamente documentati¹²²⁻¹³⁶, come pure quelli sui maggiori endpoint di mortalità e morbilità che sono stati testati ed evidenziati per tutte le classi funzionali in una serie di grandi trial condotti tra il 1987 ed il 1995¹¹⁴⁻¹²⁰.

Così il CONSENSUS (Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study)¹¹⁴, che aveva arruolato pazienti con scompenso cardiaco severo, è stato precocemente interrotto per il riscontro di un eccesso di beneficio sulla mortalità totale (-27%, p = 0.003) e per scompenso cardiaco irreversibile (-50%, p < 0.001) nel braccio trattato con enalapril. Nel SOLVD-T (Studies of Left Ventricular Dysfunction-Treatment Arm)¹¹⁵, condotto su pazienti con scompenso cardiaco lieve o moderato, l'enalapril ha determinato una riduzione significativa sia delle morti globali (-16%, p = 0.0036) che di quelle secondarie a deficit di pompa (-22%, p = 0.0045). Nel SOLVD-P (Studies of Left Ventricular Dysfunction-Prevention Arm)¹¹⁶, che era designato a valutare gli effetti dell'ACE-inibizione nella disfunzione sistolica ventricolare sinistra asintomatica, i pazienti trattati con enalapril hanno mostrato una riduzione significativa del rischio di sviluppare un quadro conclamato di scompenso cardiaco (-37%, p < 0.001) e di ospedalizzazione per tale motivo (-44%, p < 0.001), nonché un trend favorevole per quanto riguarda la mortalità totale (-8%), cardiovascolare (-12%) e per scompenso cardiaco (-21%).

Inoltre, gli studi SAVE (Survival and Ventricular Enlargement)¹¹⁷ con il captopril, AIRE (Acute Infarction Ramipril Efficacy)¹¹⁸ con il ramipril, TRACE (Trandolapril Cardiac Evaluation)¹¹⁹ con il trandolapril e SMILE

(Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation)¹²⁰ con lo zofenopril hanno documentato come questi farmaci siano in grado di prevenire la comparsa o l'aggravamento dello scompenso cardiaco e di ridurre le ospedalizzazioni ed i decessi anche nei pazienti con disfunzione sistolica ventricolare sinistra asintomatica o sintomatica conseguente a recente infarto miocardico.

Il dato più importante emerso da tutti questi trial è che gli ACE-inibitori riducono in misura altamente significativa la mortalità nel corso dei primi anni di trattamento. L'impatto sulla sopravvivenza a più lungo termine è stato specificatamente valutato nel follow-up a 5 anni dell'AIRE ed in quello a 10 anni del CONSENSUS. Nell'AIREX (AIRE Extension)¹³⁷ (condotto su 603 dei 2006 pazienti arruolati nell'AIRE, seguiti per ulteriori 3 anni dopo la conclusione di quello studio), la mortalità a 5 anni è risultata significativamente ridotta nel braccio in trattamento con ramipril (-36%, p = 0.002). Anche nel CONSENSUS Ten year follow-up¹³⁸ il rischio di morte nell'arco dell'intero periodo di osservazione è risultato in media significativamente ridotto nei pazienti trattati con enalapril (-30%, p = 0.008). L'analisi delle curve di sopravvivenza di questo studio ha consentito di stimare in circa 18 mesi di vita il guadagno medio ottenuto con il trattamento ACE-inibitore¹³⁹. Peraltro, è anche risultato evidente che il beneficio di mortalità, consistente durante i primi 4 anni di terapia, tende successivamente ad attenuarsi, come documentato dal progressivo riavvicinamento delle curve di sopravvivenza (in effetti, al follow-up a 10 anni erano ancora vivi solo 5 pazienti, tutti del gruppo enalapril).

Recentemente, sono stati effettuati due trial per valutare l'efficacia e la sicurezza degli ACE-inibitori in relazione al dosaggio. Nello studio NETWORK (Clinical Outcome with Enalapril in Symptomatic Chronic Heart Failure)¹⁴⁰ (1532 pazienti, II-IV classe funzionale NYHA, follow-up 6 mesi), in cui l'enalapril è stato testato alle dosi di 2.5, 5 e 10 mg 2 volte al giorno, l'end-

point combinato morti + ospedalizzazioni + aggravamento dello scompenso cardiaco non è risultato significativamente diverso nei tre gruppi di pazienti trattati. Nello studio ATLAS (Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival)¹⁴¹ (3164 pazienti, II-IV classe funzionale NYHA, FE \leq 30%, follow-up 36 mesi), in cui si sono confrontate dosi basse (2.5 ± 0.5 mg/die) ed alte (32.5 ± 3.5 mg/die) di lisinopril, pur in assenza di differenze significative sulla mortalità totale (-8%, $p =$ NS), vi è stata una riduzione del rischio per l'endpoint combinato morti + ospedalizzazioni per scompenso cardiaco nel gruppo trattato con alte dosi di farmaco. Alla luce di questi studi, la questione non può dirsi risolta (i risultati del NETWORK appaiono di non facile interpretazione e probabilmente risentono anche di alcuni limiti legati all'ampiezza del campione, alla durata del follow-up ed al numero di eventi verificatisi; nell'ATLAS sono state testate dosi di lisinopril entrambe molto lontane da quelle correntemente impiegate nella pratica clinica) ed è attualmente in corso un altro trial che confronta gli effetti del quinalapril alle dosi di 5 e 20 mg 2 volte al giorno. Resta la necessità di tendere alle dosi che nei grandi trial si sono dimostrate efficaci.

Una problematica emersa chiaramente negli anni più recenti è che, nonostante la loro indubbia efficacia clinica, gli ACE-inibitori non sono in grado di sopprimere del tutto l'attività dell'asse renina-angiotensina-aldosterone^{142,143}. La possibilità di contrastare in modo più completo tale sistema neuroormonale mediante il blocco diretto delle sue singole componenti ha portato quindi a valutare l'impiego degli antagonisti recettoriali dell'angiotensina II e dell'aldosterone.

Per quanto riguarda i primi, dai trial sinora conclusi non sono emerse indicazioni di carattere definitivo sulla loro maggiore o minore efficacia clinica rispetto agli ACE-inibitori. Nello studio ELITE (Evaluation of Losartan in the Elderly)¹⁴⁴ (722 pazienti, II-III classe funzionale NYHA, FE \leq 40%, follow-up 12 mesi), primariamente disegnato per confrontare gli effetti del losartan e del captopril sulla funzione renale in pazienti anziani con scompenso cardiaco, era stato evidenziato un effetto positivo da parte dell'antagonista recettoriale dell'angiotensina II sull'endpoint combinato morti + ospedalizzazioni per scompenso cardiaco (obiettivo secondario dello studio) (-22%, $p = 0.075$) e, soprattutto, una riduzione significativa della mortalità totale (che tuttavia non costituiva un endpoint pre-specificato) (-46%, $p = 0.035$). Al fine di chiarire tale dato è stato intrapreso l'ELITE II¹⁴⁵ (3152 pazienti, II-III classe funzionale NYHA, FE \leq 40%, follow-up 24 mesi), in cui i due trattamenti non hanno avuto effetti differenti su mortalità ed ospedalizzazioni, sebbene il captopril abbia mostrato un vantaggio, statisticamente non significativo, sulla prevenzione della morte improvvisa (-25%, $p = 0.08$) ed il losartan abbia invece confermato la sua migliore tollerabilità clinica. Anche nello studio RESOLVD (Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction)¹⁴⁶ (768 pazienti, II-III

classe funzionale NYHA, FE \leq 40%, follow-up 12 mesi) il candesartan non ha fornito vantaggi terapeutici significativi rispetto all'enalapril. Attualmente sono in corso di svolgimento altri studi che valuteranno l'efficacia di questi farmaci in associazione agli ACE-inibitori o, se non tollerati, in alternativa ad essi, in particolare il VALHeFT (Valsartan in Heart Failure Trial) con il valsartan e lo CHARM (Candesartan in Heart Failure-Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity) con il candesartan (quest'ultimo ha anche l'obiettivo di testare gli effetti del candesartan nei pazienti con scompenso cardiaco e FE $>$ 40%).

Al contrario del carattere non ancora conclusivo dei trial con gli antagonisti recettoriali dell'angiotensina II, lo studio RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study)¹⁴⁷ (1663 pazienti, IIIb-IV classe funzionale NYHA, FE \leq 35%, follow-up 24 mesi), che aveva come obiettivo di valutare l'efficacia dell'aggiunta alla terapia standard dello spironolattone a basso dosaggio (25 mg/die), è stato precocemente interrotto per un eccesso di beneficio in termini di riduzione della mortalità totale (-30%, $p < 0.001$), per scompenso cardiaco intrattabile (-36%, $p < 0.001$) ed improvvisa (-29%, $p = 0.02$), nonché delle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco (-35%, $p < 0.001$) nel braccio trattato con questo antagonista recettoriale dell'aldosterone.

Commento: una svolta fondata sul "Consenso". I risultati ottenuti con gli ACE-inibitori hanno contribuito in misura determinante a delineare i nuovi orientamenti interpretativi e terapeutici nello scompenso cardiaco. Per comprenderne appieno l'importanza, va tenuto presente che i primi trial condotti con questi farmaci appartengono ad una fase storica in cui l'"ipotesi emodinamica" godeva del massimo credito ed il ruolo patogenetico dei meccanismi neuroormonali non era affatto chiaro. In particolare, il CONSENSUS si è svolto quasi contemporaneamente al V-HeFT I, quando le aspettative legate agli stessi ACE-inibitori erano per lo più fondate sulle loro proprietà vasodilatatrici¹⁴⁸. Proprio dal contrasto con i risultati ottenuti con gli altri farmaci vasodilatatori è potuto emergere che i benefici clinici da ACE-inibitori vanno ben oltre i loro effetti emodinamici ed, in particolare, che le ragioni del favorevole impatto di questa classe di farmaci sulla sopravvivenza dei pazienti risiedono essenzialmente nella loro capacità di contrastare l'iperattivazione dei sistemi neuroormonali e di interferire sui meccanismi biologici di mantenimento e progressione della malattia (rimodellamento ventricolare, apoptosi, ecc.)¹⁴⁹.

Antagonisti beta-adrenergici (Tab. IV)¹⁵⁰⁻¹⁵⁵. Accanto agli ACE-inibitori, i betabloccanti rappresentano l'altra classe di farmaci per la quale è stato ormai ampiamente dimostrato il favorevole impatto sulla storia naturale dei pazienti affetti da scompenso cardiaco, in virtù dell'antagonismo che essi esercitano nei confronti del sistema simpato-adrenergico^{3,4,121}.

Tabella IV. Disegno e risultati dei grandi trial con farmaci betabloccanti nello scompenso cardiaco.

Trial	Anno	N. pazienti	Eziologia	Classe NYHA	FE (%)	Follow-up (mesi)	Ricoveri (RR, %)	Morti totali (RR, %)	Morti SC (RR, %)	Morti improvvise (RR, %)
MDC (metoprololo 108 ± 51 mg/die) ¹⁵⁰	1993	383	ID	II-III	≤ 40	12-18	↓ 39* p < 0.04	↓ 34 ^{§§} p = 0.058	- p = NS	- p = NS
CIBIS I (bisoprololo 3.8 ± 0.2 mg/die) ¹⁵¹	1994	641	M	III	≤ 35	23	↓ 34** p < 0.01	↓ 20 p = NS	↓ p = NS	- p = NS
ANZ Trial (carvedilolo 41 mg/die) ¹⁵²	1995	415	IS	I-III	≤ 45	19	↓ 23 [§] p = 0.05	↓ 24 p = NS	- p = NS	- p = NS
US Trial (carvedilolo 45 ± 27 mg/die) ¹⁵³	1996	1094	M	II-III	≤ 35	6	↓ 27* p < 0.036	↓ 65 p < 0.001	↓ ND	↓ ND
CIBIS II (bisoprololo 1.25-10 mg/die) ¹⁵⁴	1999	2647	M	III	≤ 35	16	↓ 20 [§] p = 0.0006	↓ 34 p < 0.0001	↓ 26 p = NS	↓ 44 p = 0.0011
MERIT-HF (metoprololo 159 mg/die) ¹⁵⁵	1999	3991	M	II-III	≤ 40	12	ND	↓ 35 p < 0.0001	↓ 49 p = 0.0023	↓ 41 p = 0.0002

* per cause cardiovascolari; ** per scompenso cardiaco; § totali; §§ morti totali più trapianti cardiaci. Abbreviazioni e altri simboli come in tabelle I-III.

Per lungo tempo formalmente controindicati¹⁵⁶, nel corso degli ultimi 20 anni è chiaramente emerso il razionale per l'impiego dei betabloccanti nello scompenso cardiaco¹⁵⁷, grazie anche all'accumularsi delle evidenze cliniche sulla loro efficacia nel migliorare la classe funzionale, la tolleranza allo sforzo e la struttura e funzione ventricolare sinistra¹⁵⁸⁻¹⁷².

Tuttavia, dopo gli iniziali e controversi risultati forniti dall'MDC Trial (Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy)¹⁵⁰, dal CIBIS I (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study I)¹⁵¹ e dall'ANZ Trial (Australia/New Zealand Heart Failure Research Collaborative Study Group)^{152,173}, che non erano riusciti nell'intento di documentare un chiaro beneficio di metoprololo, bisoprololo e carvedilolo sulla sopravvivenza, solo recentemente alcuni studi dotati di adeguato potere statistico hanno evidenziato in maniera inequivocabile la capacità di questi farmaci di incidere favorevolmente sulla prognosi della malattia^{153-155,174-177}.

Così, dalla valutazione combinata dei quattro studi¹⁷⁴⁻¹⁷⁷ condotti dallo US Carvedilol Heart Failure Study Group¹⁵³ è emersa una riduzione della mortalità totale (-65%, p < 0.001), delle ospedalizzazioni per cause cardiovascolari (-27%, p = 0.036) e del rischio cumulativo di morte ed ospedalizzazione per cause cardiovascolari (-38%, p < 0.001) nel braccio trattato con carvedilolo. Nel CIBIS II¹⁵⁴, il trattamento con bisoprololo è risultato associato ad un'incidenza ridotta di morti totali (-34%, p < 0.0001), per scompenso cardiaco (-26%, p = NS) ed improvvise (-44%, p = 0.0011), nonché di ospedalizzazioni totali (-20%, p = 0.0006) e per scompenso cardiaco (-36%, p = 0.0001). Infine, nello studio MERIT-HF (Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure)¹⁵⁵ è stato documentato il favorevole impatto del metoprololo sulla mortalità totale (-35%, p < 0.0001), con una riduzione sia delle morti improvvise (-41%, p = 0.0002) che per deficit di pompa (-49%, p = 0.0023).

Uno dei quattro studi inclusi nel programma statunitense sul carvedilolo, il trial MOCHA (Multicenter Oral Carvedilol Heart Failure Assessment)¹⁷⁵ (345 pazienti, II-III classe funzionale NYHA, FE ≤ 35%, follow-up 6 mesi), ha anche affrontato il problema dell'efficacia del farmaco in relazione alla dose impiegata (6.25, 12.5 o 25 mg 2 volte al giorno), dimostrando l'esistenza di un chiaro beneficio dose-dipendente sulla sopravvivenza (p < 0.001).

Va sottolineato che questi trial avevano prevalentemente arruolato pazienti in II-III classe funzionale NYHA e, quindi, i risultati ottenuti non erano estrapolabili ai casi con scompenso cardiaco più severo. Il problema è stato recentemente affrontato nello studio COPERNICUS (Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Trial), condotto su più di 2200 pazienti in IIIb-IV classe funzionale NYHA e con FE ≤ 25%. Lo studio è stato interrotto precocemente per eccesso di beneficio nel braccio trattato con carvedilolo, con una riduzione del rischio relativo di mortalità totale di almeno il 34% (dati non ancora pubblicati; comunicazione scritta presentata sul *Wall Street Journal*, 2000). Questi risultati dimostrano quindi che vi è uno spazio per i betabloccanti anche nel trattamento dei pazienti più compromessi, tenendo comunque presente che l'implementazione di tale evidenza nella pratica clinica dovrà rispettare rigorosi criteri di selezione dei pazienti (severi, ma in accertate condizioni di stabilità clinica) e di somministrazione del farmaco (stretta sorveglianza clinica nelle fasi di titolazione, se necessario da effettuare in regime di ospedalizzazione).

Allo stato attuale, non vi sono invece dati sufficienti per sostenere l'utilizzo estensivo dei betabloccanti nei soggetti con disfunzione sistolica ventricolare sinistra asintomatica non postinfartuale, anche se il trial multicentrico australiano-neozelandese sembra suggerire questa possibilità. Le indicazioni al betablocco nel postinfarto con disfunzione ventricolare sinistra appaiono solide, anche se lo studio CAPRICORN (Car-

vedilol in Post-Myocardial Infarction, Left Ventricular Dysfunction and Heart Failure) aiuterà a meglio definire il ruolo del carvedilolo nello scompenso cardiaco da recente infarto miocardico.

Considerazioni a parte merita infine il BEST (Beta-Blocker Evaluation Survival Trial), che ha arruolato 2708 pazienti in III-IV classe funzionale NYHA e con $FE \leq 35\%$ seguiti in media per 24 mesi. Pur in presenza di un trend favorevole, il trattamento con bucindololo non ha avuto un impatto significativo sull'endpoint primario dello studio, la mortalità totale (-10%, $p = NS$) (dati non ancora pubblicati, presentati oralmente alle 71st Scientific Sessions of the American Heart Association, Dallas, TX, 1998). Il dato, francamente inatteso alla luce dei risultati degli altri trial di mortalità con farmaci della stessa classe, ripropone una serie di problemi inclusi quello dell'equivalenza o meno in termini di efficacia clinica di antagonisti adrenergici dotati di differenti proprietà farmacologiche (aspetto in corso di valutazione nel COMET - Carvedilol or Metoprolol European Trial), che confronta l'alfa₁-beta₁-beta₂-antagonista carvedilolo con il beta₁-antagonista metoprololo e quello della trasferibilità dell'efficacia a pazienti in avanzata classe funzionale NYHA.

Commento: poco ... "simpatici", ma molto efficaci. I potenziali benefici della terapia betabloccante nello scompenso cardiaco erano già stati prospettati da alcune iniziali esperienze non controllate condotte negli anni '70¹⁷⁸⁻¹⁸¹. Tuttavia, l'impiego degli antagonisti beta-adrenergici è stato a lungo considerato come assolutamente controindicato a causa degli effetti deprimenti la contrattilità miocardica: proprio l'ipotesi che vedeva lo scompenso cardiaco come un disordine eminentemente emodinamico portava a ritenere tale strategia terapeutica come del tutto irrazionale. Dalla pubblicazione dei primi lavori degli autori svedesi alla conclusione dei grandi trial di mortalità sono perciò trascorsi oltre 25 anni. Più di un quarto di secolo (!) per superare l'iniziale forte ostracismo e la successiva persistente diffidenza nei confronti di questi agenti come farmaci potenzialmente utili per lo scompenso cardiaco, essenzialmente in ragione della loro azione inotropica negativa. Ebbene, i betabloccanti non solo si sono dimostrati capaci di incidere favorevolmente sulla sopravvivenza dei pazienti, ma si sono anche rivelati particolarmente efficaci nel migliorare a lungo termine la funzione ventricolare sinistra, al punto da poter essere paradossalmente considerati come i maggiori "inotropi" attualmente a nostra disposizione.

Antiarritmici. La continua ricerca di farmaci che possano dimostrarsi efficaci per il trattamento ed il controllo delle aritmie deriva dalla constatazione che il 30-50% dei pazienti con scompenso cardiaco muore improvvisamente¹⁸²⁻¹⁸⁴.

I farmaci antiarritmici della prima classe (chinidina, procainamide, tocainide, flecainide, encainide, morici-

zina) sono in grado di sopprimere i ritmi ectopici ventricolari, ma hanno effetti inotropi negativi potenzialmente pericolosi nei pazienti con scompenso cardiaco da disfunzione sistolica ventricolare sinistra^{185,186} ed in trial clinici controllati sul postinfarto sono risultati associati ad un rischio significativamente aumentato di mortalità totale ed improvvisa^{187,188}.

Per quanto riguarda gli agenti della seconda classe, già in passato alcuni grandi trial condotti su pazienti con infarto miocardico avevano evidenziato come il trattamento betabloccante fosse associato ad una riduzione significativa del rischio di morte improvvisa, oltre che della mortalità globale¹⁸⁹⁻¹⁹¹. In alcuni casi, dall'analisi dei sottogruppi era emerso come l'effetto sulla mortalità improvvisa fosse ancor più favorevole nei pazienti con disfunzione ventricolare e/o scompenso cardiaco¹⁹². Più di recente, i dati dello US Carvedilol Heart Failure Study Group¹⁵³ hanno suggerito un effetto favorevole del carvedilolo ma i risultati più importanti sono emersi dai trial CIBIS II¹⁵⁴ con il bisoprololo e MERIT-HF¹⁵⁵ con il metoprololo, grazie ai quali vi è stata la dimostrazione diretta ed inequivocabile dell'impatto positivo di questi farmaci sulla mortalità improvvisa nello scompenso cardiaco (rispettivamente -44%, $p = 0.0011$ e -41%, $p = 0.0002$).

Tra i farmaci antiarritmici della terza classe, l'unico che ha fornito risultati parzialmente favorevoli è stato l'amiodarone. Nel trial GESICA (Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardiaca in Argentina)¹⁹³ (516 pazienti con scompenso cardiaco di grado avanzato ad eziologia prevalentemente idiopatica e senza aritmie ventricolari sintomatiche, seguiti per 24 mesi) il farmaco ha determinato una riduzione della mortalità totale (-28%, $p = 0.024$), dovuta sia ad una contrazione dei decessi improvvisi (-27%, $p = NS$) che per scompenso cardiaco refrattario (-23%, $p = NS$), nonché delle morti + ospedalizzazioni per scompenso cardiaco (-31%, $p = 0.0024$). Viceversa, nello STAT-CHF (Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure)¹⁹⁴ (674 pazienti con scompenso cardiaco di varia eziologia ed aritmie ventricolari asintomatiche, seguiti in media per 45 mesi) l'amiodarone non ha avuto un effetto significativo sulla mortalità totale (pur evidenziandosi un trend favorevole - $p = 0.07$ - nel sottogruppo con eziologia idiopatica della cardiopatia) e su quello combinato morti + ospedalizzazioni per cause cardiache ($p = 0.08$).

Assolutamente negativi invece i risultati ottenuti con il d-sotalolo nello studio SWORD (Survival With Oral D-Sotalol)¹⁹⁵ (3121 pazienti con $FE \leq 40\%$ e con o senza scompenso cardiaco manifesto, pregresso infarto miocardico, elevato rischio aritmico, follow-up 5 mesi), precocemente interrotto per eccesso di eventi fatali nel braccio trattato (+65%, $p = 0.006$) da ascrivere soprattutto a morti improvvise. Sostanzialmente deludenti anche i risultati derivanti dall'impiego del dofetilide, che nello studio DIAMOND (Danish Investigations on Arrhythmia and Mortality on Dofetilide)¹⁹⁶

(1516 pazienti con scompenso cardiaco di varia eziologia, follow-up 12 mesi) non ha mostrato alcun beneficio sulla mortalità totale manifestando però un effetto pro-aritmico.

Commento: un rebus di difficile soluzione. Tra i vari problemi ancora aperti, quello del controllo delle aritmie e della prevenzione della morte improvvisa appare non ancora risolto. Allo stato attuale, i risultati più favorevoli in termini di prevenzione della morte improvvisa nello scompenso cardiaco sono stati ottenuti con i farmaci betabloccanti senza attività simpaticomimetica intrinseca. La migliore soluzione sembra pertanto essere l'impiego più estensivo possibile dei betabloccanti associando l'amiodarone in alcuni casi selezionati, con aritmie particolarmente frequenti e complesse ed in cui non si ritenga indicato l'impianto di un defibrillatore automatico. I due farmaci sembrano infatti avere un effetto sinergico, sono abbastanza ben tollerati in associazione a basse dosi, e comunque esprimono il massimo che la farmacologia offre al giorno d'oggi in tema di controllo delle aritmie e prevenzione della morte improvvisa^{197,198}. Viceversa, considerati i loro effetti negativi sulla sopravvivenza, è sconsigliato il ricorso a farmaci antiaritmici della prima classe.

La terapia medica dello scompenso cardiaco: linee guida e pratica clinica

La terapia “convenzionale”. *ACE-inibitori, diuretici e digitale.* Sulla base delle raccomandazioni contenute nelle linee guida per il trattamento farmacologico dello scompenso cardiaco¹⁹⁹⁻²⁰², nei pazienti con disfunzione sistolica ventricolare sinistra asintomatica (I classe funzionale NYHA) l'unica terapia di comprovata efficacia è quella con gli ACE-inibitori. Fatti salvi ovviamente i casi in cui vi sia una chiara controindicazione od intolleranza, tali farmaci dovrebbero quindi essere impiegati precocemente in tutti questi pazienti, essendosi dimostrati in grado di prevenire o ritardare la comparsa di manifestazioni cliniche di scompenso cardiaco.

Nei casi con disfunzione sistolica ventricolare sinistra sintomatica (II-IV classe funzionale NYHA), la terapia standard è costituita dall'associazione di ACE-inibitori, diuretici e digitale. Un approccio corretto prevede inizialmente l'impiego dell'ACE-inibitore e del diuretico, con l'eventuale aggiunta della digitale solo nei casi persistentemente sintomatici. L'ACE-inibitore va sempre usato e, indipendentemente dal fatto che venga utilizzato da solo od in associazione ad altri farmaci ed a prescindere dal grado di sintomaticità dei pazienti, le dosi vanno incrementate progressivamente sino a raggiungere quelle massime tollerate. Viceversa, l'uso del diuretico è “flessibile” e maggiormente legato alle contingenti necessità cliniche, con una modulazione delle dosi in stretta relazione alla severità del quadro di congestione polmonare e periferica. I pazienti oligo-

sintomatici e senza evidenti segni di ritenzione idrica possono talora essere trattati con il solo ACE-inibitore; tuttavia, nella stragrande maggioranza dei casi un adeguato controllo della ritenzione idrosalina generalmente si ottiene impiegando anche il diuretico. Nel corso di trattamenti prolungati o nei pazienti con sintomatologia più severa, spesso si rende necessario l'utilizzo di alte dosi di diuretici o di loro associazioni.

I nuovi alleati della “triplice”. *Betabloccanti, antagonisti dell'angiotensina II e dell'aldosterone.* Alla luce dei grandi trial di mortalità con i betabloccanti, i cui risultati sono stati pubblicati dopo la stesura delle più recenti linee guida, anche questi farmaci assumono un ruolo compiutamente definito nel trattamento dei pazienti con scompenso cardiaco²⁰³. Salvo controindicazioni, il trattamento betabloccante è indicato in tutti i pazienti con disfunzione sistolica ventricolare sinistra sintomatica. Esso va iniziato il più precocemente possibile, dopo attenta stabilizzazione clinico-emodinamica del paziente in terapia ottimizzata con ACE-inibitori, diuretici ed eventualmente digitale, partendo da piccole dosi che debbono essere lentamente incrementate (*start low and go slow*) sotto attento monitoraggio clinico, con l'obiettivo di raggiungere la dose massima tollerata.

Per quanto riguarda gli antagonisti recettoriali dell'angiotensina II, non vi è evidenza definitiva che essi siano superiori agli ACE-inibitori o che la loro addizione ad una terapia che includa ACE-inibitori e betabloccanti sia necessariamente di qualche vantaggio nel trattamento dello scompenso cardiaco. Allo stato attuale, un loro impiego può quindi essere giustificato solo nei pazienti che presentano controindicazioni od intolleranze al trattamento con ACE-inibitori. Diversamente, alla luce dei dati emersi relativamente all'impiego dello spironolattone a basse dosi, questo antagonista recettoriale dell'aldosterone appare raccomandabile in tutti i pazienti con scompenso cardiaco severo già in trattamento convenzionale ottimizzato.

Le strategie oltre il “convenzionale”. *Vasodilatatori ed inotropi.* Per quanto riguarda l'impiego di farmaci vasodilatatori nella terapia cronica dello scompenso cardiaco, in passato l'associazione idralazina-isosorbide dinitrato è stata suggerita come forma di trattamento alternativo agli ACE-inibitori nei pazienti con controindicazioni o non tolleranti questi ultimi. Allo stato attuale non esistono raccomandazioni ufficiali in tal senso, specie dopo l'avvento degli antagonisti recettoriali dell'angiotensina II. Tuttavia, la terapia con vasodilatatori diretti (nitrati) può ancora trovare uno spazio di impiego accanto agli ACE-inibitori nei pazienti più severamente compromessi, refrattari al trattamento convenzionale ottimizzato e per i quali è gioco forza applicare algoritmi gestionali che vadano, se necessario, al di là delle indicazioni delle linee guida²⁰⁴. Ovviamente, resta inalterato il ruolo fondamentale della terapia con nitrati nei pazienti affetti da scompenso car-

diaco in terapia convenzionale e con sottostante cardiopatia ischemica "attiva".

Relativamente alla terapia con inotropi positivi non digitalici, l'evidenza clinica è tale da non poter assolutamente raccomandare questo tipo di approccio terapeutico nei pazienti con scompenso cardiaco. Tuttavia, la somministrazione di questi farmaci per via endovenosa continua od intermittente può acquisire un suo razionale allorché la "qualità" di vita diventa ragionevolmente un obiettivo preminente sulla "quantità" di vita (pazienti terminali con scompenso cardiaco refrattario alla terapia standard per via orale) o nei frangenti in cui diventa primario fornire un supporto emodinamico per garantire la sopravvivenza nell'immediato (pazienti con scompenso multiorgano in lista d'attesa per trapianto cardiaco). In questo tipo di pazienti anche farmaci di non provata efficacia sulla mortalità acquistano un ruolo importante per migliorare nel breve termine la morbilità e la qualità della vita²⁰⁵.

Commento: "tra il dire ed il fare ...". Sebbene i grandi trial clinici abbiano dimostrato che con una terapia medica adeguata è possibile prevenire l'evoluzione della disfunzione ventricolare asintomatica verso lo scompenso cardiaco conclamato o rallentare la progressione della malattia clinicamente già manifesta verso la condizione di refrattarietà, nei fatti la morbilità per scompenso cardiaco appare in costante crescita in tutti i paesi industrializzati del mondo e la prognosi dei pazienti che ne sono affetti resta gravata da tassi di mortalità elevati²⁰⁶⁻²⁰⁸. Questo apparente paradosso è in gran parte spiegabile con i miglioramenti nel trattamento dell'ipertensione arteriosa e della malattia coronarica che, se da un lato hanno determinato una significativa riduzione della mortalità acuta cardiovascolare, dall'altro, congiuntamente al progressivo invecchiamento della popolazione generale, hanno inevitabilmente comportato rispetto al passato un aumento del numero di pazienti che con il tempo hanno modo di sviluppare e manifestare un quadro di scompenso cardiaco²⁰⁹⁻²¹¹.

Tuttavia, anche ragioni strettamente connesse alle modalità di implementazione nella pratica clinica dei nuovi trattamenti per lo scompenso cardiaco possono contribuire a spiegare il fenomeno. Infatti, l'evidenza suggerisce che l'applicazione da parte della comunità medica delle indicazioni emerse dai grandi trial è avvenuta in modo lento e parziale determinando una quota non trascurabile di fallimenti della terapia medica²¹². Ad esempio, a fronte delle raccomandazioni sulla necessità di somministrare gli ACE-inibitori a tutti i pazienti (simptomati o meno) con disfunzione sistolica del ventricolo sinistro, nella comunità questi farmaci continuano ad essere prescritti in modo non uniforme e spesso sono sottoutilizzati od impiegati a dosi non efficaci²¹³⁻²¹⁸.

Un altro punto fondamentale da considerare è che, al di là delle indicazioni di carattere generale contenute nelle linee guida sullo scompenso cardiaco, al clinico è richiesto un ulteriore sforzo di personalizzazione

del trattamento sulla base delle caratteristiche del singolo paziente. In particolare, dal momento che la storia naturale dello scompenso cardiaco è ineluttabilmente contrassegnata dall'alternarsi di fasi di miglioramento e di peggioramento, è indispensabile un rigoroso follow-up che consenta di modulare attentamente l'impiego dei vari farmaci, adattandolo di volta in volta alle contingenti necessità cliniche ed emodinamiche. Inoltre, la congruità e l'efficacia dell'approccio terapeutico non dipende solo dall'ottimizzazione della prescrizione farmacologica ma anche da un'adeguata informazione del paziente e della famiglia riguardo alla severità della malattia, ai potenziali benefici e rischi del trattamento medico, alla necessità di una scrupolosa aderenza ai protocolli terapeutici e ad un rigoroso stile di vita²¹⁹⁻²²¹. È dimostrato infatti che tra le cause o le concause di ricovero, chiaro indicatore di insuccesso terapeutico, frequentemente vi è la prescrizione di una terapia medica non ottimizzata, ma ancora più spesso sono in gioco un'adeguata pianificazione del follow-up o la mancanza di compliance da parte del paziente²²²⁻²²⁵.

Al contrario, sono sempre più numerose le evidenze sull'efficacia degli interventi multidisciplinari. I pazienti che si giovano di un appropriato programma gestionale presentano con minore frequenza nuove ospedalizzazioni ed una più breve durata media dei ricoveri, nonché maggiori benefici dalla terapia medica in termini di qualità di vita rispetto a quelli con una carente informazione sulla malattia e senza un'adeguata pianificazione del follow-up clinico-strumentale. Ciò è particolarmente vero nei soggetti anziani, che rappresentano la maggior parte della popolazione affetta da scompenso cardiaco ed in cui diversi fattori concorrono a rendere difficile una corretta applicazione delle misure terapeutiche (frequente esistenza di co-morbilità maggiori che può portare ad un sottoutilizzo dei farmaci, talvolta giustificato ma spesso anche espressione di una stima in eccesso degli eventuali rischi delle terapie legati all'età; scarsa aderenza da parte del paziente alla prescrizione medica, dovuta non solo all'età avanzata di per sé ma anche alla frequente assenza di adeguati supporti sociali intra od extrafamiliari)²²⁶⁻²³¹.

Conclusioni

Gli obiettivi che il trattamento medico dello scompenso cardiaco si propone di raggiungere sono, fondamentalmente, quelli di migliorare la "qualità" e di aumentare la "quantità" di vita dei pazienti. In relazione a ciò, l'evidenza complessiva accumulata nel corso degli ultimi 15 anni ha consentito di operare una chiara distinzione tra interventi farmacologici essenzialmente diretti ad ottenere rapidi benefici clinici ed emodinamici e, viceversa, strategie terapeutiche focalizzate principalmente sull'obiettivo di prolungare la sopravvivenza dei pazienti attraverso un antagonismo neuroormonale completo in grado di interferire sui

meccanismi biologici di mantenimento e progressione della malattia.

Tale distinzione ha il pregio di riassumere efficacemente l'importanza degli ampi trial randomizzati e controllati condotti a partire dalla seconda metà degli anni '80, non solo per l'impatto che essi hanno avuto nel determinare i nuovi orientamenti terapeutici ma anche, e forse soprattutto, per aver contribuito in misura significativa ad una migliore comprensione dei complessi meccanismi fisiopatologici che operano nello scompenso cardiaco.

Riassunto

Il trattamento farmacologico dello scompenso cardiaco ha subito negli ultimi anni un radicale mutamento, al passo con l'evolversi delle conoscenze di questa complessa ed eterogenea sindrome clinica.

Un ruolo importante in tal senso l'hanno avuto i grandi trial clinici, condotti a partire dalla seconda metà degli anni '80, per avere contribuito non solo a delineare gli attuali orientamenti terapeutici ma anche a meglio comprendere i complessi meccanismi fisiopatologici che sono implicati.

In passato infatti lo scompenso cardiaco è stato essenzialmente interpretato sulla base di modelli che assegnavano alle alterazioni emodinamiche un ruolo di primaria importanza nel determinare l'espressività clinica e l'evoluzione della malattia. Tale approccio ha legittimato l'impiego della digitale e dei diuretici, nonché della terapia con inotropi e vasodilatatori.

Più di recente la migliore comprensione dei fenomeni fisiopatologici legati alla progressione della malattia ha fatto emergere la centralità e la complessità del ruolo svolto dai diversi meccanismi neuroormonali. L'antagonismo di questi sistemi si è dimostrato la sola strategia farmacologica in grado di esercitare un favorevole impatto sulla storia naturale dello scompenso cardiaco. Le numerose dimostrazioni di efficacia degli ACE-inibitori e soprattutto dei betabloccanti in pazienti con scompenso cardiaco e disfunzione sistolica del ventricolo sinistro sono la prova più convincente della validità di questo modello fisiopatologico.

Lo sviluppo e l'aggiornamento delle linee guida sul trattamento dello scompenso cardiaco deve essere considerato, tuttavia, solo un punto di partenza per l'avvio di programmi di diffusione di questi principi alla pratica clinica e soprattutto al paziente reale, potenzialmente diverso da quello arruolato nei grandi trial farmacologici. Appare inoltre indifferibile la ricerca e lo sviluppo di modelli organizzativi efficaci nella gestione di un numero sempre maggiore di pazienti con scompenso cardiaco.

Parole chiave: Trial clinici; Scompenso cardiaco; Terapia medica.

Ringraziamenti

Si ringrazia l'Associazione Amici del Cuore di Trieste per il supporto fornito.

Bibliografia

1. Packer M. How should physicians view heart failure? The philosophical and physiological evolution of three conceptual models of the disease. *Am J Cardiol* 1993; 71: 3C-11C.
2. Cohn JN. Current therapy of the failing heart. *Circulation* 1988; 78: 1099-107.
3. Packer M. The neurohormonal hypothesis: a theory to explain the mechanism of disease progression in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 248-54.
4. Eichhorn EJ, Bristow MR. Medical therapy can improve the biologic properties of chronically failing heart: a new era in the treatment of heart failure. *Circulation* 1996; 94: 2285-96.
5. Smith TW. Digitalis: mechanisms of action and clinical use. *N Engl J Med* 1988; 318: 358-65.
6. Poole-Wilson PA, Robinson K. Digoxin - a redundant drug in congestive cardiac failure. *Cardiovasc Drugs Ther* 1989; 2: 733-41.
7. Kelly RA, Smith TW. Digoxin in heart failure: implications of recent trials. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22 (Suppl A): 107A-112A.
8. Comparative effects of therapy with captopril and digoxin in patients with mild to moderate heart failure. The Captopril-Digoxin Multicenter Research Group. *JAMA* 1988; 259: 539-44.
9. Kromer EP, Elsner D, Riegger GA. Digoxin, converting-enzyme inhibitor (quinalapril), and the combination in patients with congestive heart failure functional class II and sinus rhythm. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 16: 9-14.
10. Davies RF, Beanlands DS, Nadeau C, et al. Enalapril versus digoxin in patients with congestive heart failure: a multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 1602-9.
11. Double-blind placebo-controlled comparison of digoxin and xamoterol in chronic heart failure. The German and Austrian Xamoterol Study Group. *Lancet* 1988; 1: 489-93.
12. DiBianco R, Shabetai R, Kostuk W, Moran J, Schlant RC, Wright R. A comparison of oral milrinone, digoxin and their combination in the treatment of patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1989; 320: 677-83.
13. van Veldhuisen DJ, Man in't Veld AJ, Dunselman PH, et al. Double-blind placebo-controlled study of ibopamine and digoxin in patients with mild to moderate heart failure: results of the Dutch Ibopamine Multicenter Trial (DIMT). *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1564-73.
14. Uretsky BF, Young JB, Shahidi FE, Yellen LG, Harrison MG, Jolly MK. Randomized study assessing the effect of digoxin withdrawal in patients with mild to moderate chronic congestive heart failure: results of the PROVED trial. *PROVED Investigative Group. J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 955-62.
15. Packer M, Gheorghide M, Young JB, et al. Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *RADIANCE Study. N Engl J Med* 1993; 329: 1-7.
16. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. The Digitalis Investigation Group. *N Engl J Med* 1997; 336: 525-33.
17. Packer M. End of the oldest controversy in medicine: are we ready to conclude the debate on digitalis? *N Engl J Med* 1997; 336: 575-6.

18. Gheorghiadu M, Ferguson D. Digoxin. A neurohormonal modulator in heart failure? *Circulation* 1991; 84: 2181-6.
19. Ferguson DW. Digitalis and neurohormonal abnormalities in heart failure and implications for therapy. *Am J Cardiol* 1992; 69: 24G-32G.
20. Cody RJ, Kubo SH, Pickworth KK. Diuretic treatment for the sodium retention of congestive heart failure. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1905-14.
21. Brater DC. Diuretic therapy. *N Engl J Med* 1998; 339: 387-95.
22. Sherman LG, Liang CS, Baumgardner S, Charuzi Y, Char-do F, Kim CS. Piretanide, a potent diuretic with potassium sparing properties, for the treatment of congestive heart failure. *Clin Pharmacol Ther* 1986; 40: 587-94.
23. Haerer W, Bauer U, Sultan N, et al. Acute and chronic effects of a diuretic monotherapy with piretanide in congestive heart failure - a placebo-controlled trial. *Cardiovasc Drugs Ther* 1990; 4: 515-21.
24. Podszus T, Piesche L. Effect of torsemide on pulmonary and cardiac haemodynamics after treatment of chronic heart failure. *Prog Clin Pharmacol* 1990; 8: 157-66.
25. Patterson JH, Adams KF Jr, Applefeld MM, Corder CN, Masse BR. Oral torsemide in patients with chronic congestive heart failure: effects on body weight, edema, and electrolyte excretion. Torsemide Investigators Group. *Pharmacotherapy* 1994; 14: 514-21.
26. Gerlag PG, van Meijel JJ. High-dose furosemide in the treatment of refractory congestive heart failure. *Arch Intern Med* 1988; 148: 286-91.
27. Kiyngi A, Field MJ, Pawsey CC, Yiannikas J, Lawrence JR, Arter WJ. Metolazone in treatment of severe refractory congestive heart failure. *Lancet* 1992; 335: 29-31.
28. Stampfer M, Epstein SE, Beiser GD, Braunwald E. Hemodynamic effects of diuresis at rest and during intense upright exercise in patients with impaired cardiac function. *Circulation* 1968; 37: 900-11.
29. Lal S, Murtagh JG, Pollock AM, Fletcher E, Binnion PF. Acute hemodynamic effects of furosemide in patients with normal and raised left atrial pressures. *Br Heart J* 1969; 31: 711-7.
30. Ikram H, Chan W, Espiner EA, Nicholls MG. Hemodynamic and hormone responses to acute and chronic frusemide therapy in congestive heart failure. *Clin Sci* 1980; 59: 443-9.
31. Wilson JR, Reichek N, Dunkman WB, Goldberg S. Effect of diuresis on the performance of the failing left ventricle in man. *Am J Med* 1981; 70: 234-9.
32. Raftery EB. Haemodynamic effects of diuretics in heart failure. *Br Heart J* 1994; 72 (Suppl): S44-S47.
33. Cowley AJ, Stainer K, Wynne RD, Rowley JM, Hampton JR. Symptomatic assessment of patients with heart failure: double-blind comparison of increasing doses of diuretics and captopril in moderate heart failure. *Lancet* 1986; 2: 770-2.
34. Richardson A, Bayliss J, Scriven AJ, Parameshwar J, Poole-Wilson PA, Sutton GC. Double-blind comparison of captopril alone against furosemide plus amiloride in mild heart failure. *Lancet* 1987; 2: 709-11.
35. Odemuyiwa O, Gilmartin J, Kenny D, Hall RJ. Captopril and the diuretic requirements in moderate and severe chronic heart failure. *Eur Heart J* 1989; 10: 586-90.
36. Anand IS, Kalra GS, Ferrari R, Wahi PL, Harris PC, Poole-Wilson PA. Enalapril as initial and sole treatment in severe chronic heart failure with sodium retention. *Int J Cardiol* 1990; 28: 341-6.
37. Grinstead WC, Francis MJ, Marks GF, Tawa CB, Zoghbi WA, Young JB. Discontinuation of chronic diuretic therapy in stable congestive heart failure secondary to coronary artery disease or to idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1994; 73: 881-6.
38. Walma EP, Hoes AW, van Dooren C, Prins A, van der Does E. Withdrawal of long-term diuretic medication in elderly patients: a double blind randomized trial. *BMJ* 1997; 315: 464-8.
39. Hampton JR. Results of clinical trials with diuretics in heart failure. *Br Heart J* 1994; 72 (Suppl): S68-S72.
40. Cody RJ. Clinical trials of diuretic therapy in heart failure: research directions and clinical considerations. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22 (Suppl A): 165A-171A.
41. Cody RJ, Covit AB, Schaer GL, Laragh JH, Sealey JE, Felvschuh J. Sodium and water balance in chronic congestive heart failure. *J Clin Invest* 1986; 77: 1441-52.
42. Kubo SH, Clark M, Laragh JH, Borer JS, Cody RJ. Identification of normal neurohormonal activity in mild congestive heart failure and stimulating effect on upright posture and diuretics. *Am J Cardiol* 1987; 60: 1322-8.
43. Bayliss J, Norell M, Canepa-Anson R, Sutton G, Poole-Wilson PA. Untreated heart failure: clinical and neuroendocrine effects of introducing diuretics. *Br Heart J* 1987; 57: 17-22.
44. Francis GS, Benedict C, Johnstone DE, et al. Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure. A substudy of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *Circulation* 1990; 82: 1724-9.
45. 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.
46. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1986; 314: 1547-52.
47. Packer M, Rouleau JL, Swedberg K, et al, and the PROFILE Investigators and Coordinators. Effect of flosequinan on survival in chronic heart failure: preliminary results of the PROFILE study. (abstr) *Circulation* 1993; 88 (Suppl I): 301.
48. Califf RM, Adams KF, McKenna WJ, et al. A randomized controlled trial of epoprostenol therapy for severe congestive heart failure: the Flolan International Randomized Survival Trial (FIRST). *Am Heart J* 1997; 134: 44-54.
49. Cohn JN, Ziesche S, Smith R, et al. Effect of the calcium antagonist felodipine as supplementary vasodilator therapy in patients with chronic heart failure treated with enalapril: V-HeFT III. Vasodilator-Heart Failure Trial (V-HeFT) Study Group. *Circulation* 1997; 96: 856-63.
50. Packer M, O'Connor CM, Ghali JK, et al. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation (PRAISE) Study Group. *N Engl J Med* 1996; 335: 1107-14.
51. Levine TB, Bernink PJ, Caspi A, et al. Effect of mibefradil, a T-type calcium channel blocker, on morbidity and mortality in moderate to severe congestive heart failure: the MACH-1 study. Mortality Assessment in Congestive Heart Failure Trial. *Circulation* 2000; 101: 758-64.
52. Cohn JN. Vasodilator therapy for heart failure: the influence of impedance on left ventricular performance. *Circulation* 1973; 48: 5-8.
53. Haas GJ, Leier CV. Vasodilator therapy for congestive heart failure (non-ACE inhibition). In: Hosenpud JD, Greenberg BH, eds. *Congestive heart failure: pathophysiology, differential diagnosis and comprehensive approach to management*. New York, NY: Springer-Verlag, 1994: 400-54.
54. Cohn JN, Mathews KJ, Franciosa JA, Snow JA. Chronic vasodilator therapy in the management of cardiogenic shock and intractable left ventricular failure. *Ann Intern Med* 1974; 81: 777-80.
55. Guiha NH, Cohn JN, Mikulic E, Franciosa JA, Limas CJ. Treatment of refractory heart failure with infusion of nitroprusside. *N Engl J Med* 1974; 291: 587-92.

56. Franciosa JA, Mikulic E, Cohn JN, Jose E, Fabie A. Hemodynamic effects of orally administered isosorbide dinitrate in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1974; 50: 1020-4.
57. Chatterjee K, Parmley WW, Massie BM, et al. Oral hydralazine therapy for chronic refractory heart failure. *Circulation* 1976; 54: 879-83.
58. Cohn JN, Franciosa JA. Vasodilator therapy for cardiac failure. *N Engl J Med* 1977; 297: 27-31.
59. Greenberg BH, Massie BM, Brundage BH, Botvinick EH, Parmley WW, Chatterjee K. Beneficial effects of hydralazine in severe mitral regurgitation. *Circulation* 1978; 58: 273-9.
60. Franciosa JA, Goldsmith SR, Cohn JN. Contrasting immediate and long-term effects of isosorbide dinitrate on exercise capacity in congestive heart failure. *Am J Med* 1980; 69: 559-66.
61. Franciosa JA, Weber KT, Levine TB, et al. Hydralazine in the long-term treatment of chronic heart failure: lack of difference from placebo. *Am Heart J* 1982; 104: 587-94.
62. Conradson TB, Ryden L, Ahlmark G, et al. Clinical efficacy of oral hydralazine in chronic heart failure. One-year double-blind placebo-controlled study. *Am Heart J* 1984; 108: 1001-6.
63. Franciosa JA, Jordan RA, Wilen MM, Leddy CL. Minoxidil in patients with chronic left heart failure: contrasting hemodynamic and clinical effects in a controlled trial. *Circulation* 1984; 70: 63-8.
64. Packer M, Medina N, Yushak M. Comparative hemodynamic and clinical effects of long-term treatment with prazosin and captopril for severe chronic congestive heart failure secondary to either coronary artery disease or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1986; 57: 1323-8.
65. Packer M, Narahara KA, Elkayam U, et al, and the Principal Investigators of the REFLECT Study. Double-blind, placebo-controlled study of the efficacy of flosequinan in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 65-72.
66. Massie BM, Berk MR, Brozena SC, et al. Can further benefit be achieved by adding flosequinan to patients with congestive heart failure who remain symptomatic on diuretics, digoxin, and an angiotensin converting enzyme inhibitor? Results of the Flosequinan-ACE Inhibitor Trial (FACET). *Circulation* 1993; 88: 492-501.
67. Sueta CA, Gheorghiane M, Adams KF Jr, et al. Safety and efficacy of epoprostenol in patients with severe congestive heart failure. *Epoprostenol Multicenter Research Group. Am J Cardiol* 1995; 75: 34A-43A.
68. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 303-10.
69. Fonarow GC, Chelimsky-Fallick C, Stevenson LW, et al. Effect of direct vasodilation with hydralazine versus angiotensin-converting enzyme inhibition with captopril on mortality in advanced heart failure: the Hy-C Trial. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 842-50.
70. Elkayam U, Shotan A, Mehra A, et al. Calcium channel blockers in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22 (Suppl A): 139A-144A.
71. Packer M. Pathophysiological mechanism underlying the adverse effects of calcium channel-blocking drugs in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1989; 80 (Suppl IV): IV54-IV67.
72. Elkayam U, Weber L, McKay C, Rahimtoola SH. Spectrum of acute hemodynamic effects of nifedipine in severe congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1985; 56: 560-6.
73. Packer M. Calcium channel blockers in chronic heart failure. The risks of physiologically rational therapy. *Circulation* 1990; 82: 2254-7.
74. Franciosa AJ, Dunkann WB, Leddy CL. Hemodynamic effects of vasodilators and long-term response in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1984; 3: 1521-30.
75. Tan L, Murray R, Littler W. Felodipine in patients with chronic heart failure: discrepant haemodynamic and clinical effects. *Br Heart J* 1987; 58: 122-8.
76. Elkayam U, Amin J, Mehra A, Vasquez J, Weber L, Rahimtoola SH. A prospective, randomized, double-blind, crossover study to compare the efficacy and safety of chronic nifedipine therapy with that of isosorbide dinitrate and their combination in the treatment of chronic congestive heart failure. *Circulation* 1990; 82: 1954-61.
77. Secondary Prevention Reinfarction Israeli Nifedipine Trial (SPRINT): a randomized intervention trial of nifedipine in patients with acute myocardial infarction. The Israeli SPRINT Study Group. *Eur Heart J* 1988; 9: 354-64.
78. Effect of verapamil on mortality and major events after acute myocardial infarction (The Danish Verapamil Infarction Trial II - DAVIT II). The Danish Study Group on Verapamil in Myocardial Infarction. *Am J Cardiol* 1990; 66: 779-85.
79. Secondary prevention with verapamil after myocardial infarction. The Danish Study Group on Verapamil in Myocardial Infarction. *Am J Cardiol* 1990; 66: 331-5.
80. The effect of diltiazem on mortality and reinfarction after myocardial infarction. The Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group. *N Engl J Med* 1988; 319: 385-92.
81. Goldstein RE, Bocuzzi S, Cruess D, Nattel S. Diltiazem increases late-onset congestive heart failure in postinfarction patients with early reduction in ejection fraction. The Adverse Experience Committee and the Multicenter Diltiazem Postinfarction Research Group. *Circulation* 1991; 83: 52-60.
82. Figulla H, Gietzen F, Zeymer U, et al. Diltiazem improves cardiac function and exercise capacity in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy: results of the Diltiazem in Dilated Cardiomyopathy Trial. *Circulation* 1996; 94: 346-52.
83. Elkayam U. Calcium channel blockers in heart failure. *Cardiology* 1998; 89 (Suppl I): 38-46.
84. Elkayam U, Johnson JV, Shotan A, et al. Double-blind, placebo-controlled study to evaluate the effect of organic nitrates in patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation* 1999; 99: 2652-7.
85. Gogia H, Mehra A, Parish S, et al. Prevention of tolerance to hemodynamic effects of nitrates with concomitant use of hydralazine in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1575-80.
86. Xamoterol in severe heart failure. The Xamoterol in Severe Heart Failure Study Group. *Lancet* 1990; 336: 1-6.
87. Uretsky BF, Jessup M, Konstam MA, et al. Multicenter trial of oral enoximone in patients with moderate to moderately severe congestive heart failure. Lack of benefit compared with placebo. *Circulation* 1990; 82: 774-80.
88. Cowley AJ, Skene AM. Treatment of severe heart failure: quantity or quality of life? A trial of enoximone. *Enoximone Investigators. Br Heart J* 1994; 72: 226-30.
89. Packer M, Carter JR, Rodeheffer RJ, et al, for the PROMISE Study Research Group. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1991; 335: 1468-75.
90. Effect of pimobendan on exercise capacity in patients with heart failure: main results from the Pimobendan in Congestive Heart Failure (PICO) trial. The Pimobendan in Congestive Heart Failure (PICO) Investigators. *Heart* 1996; 76: 223-31.
91. Hampton JR, van Veldhuisen DJ, Kleber FX, et al, for the

- Second Prospective Randomised Study of Ibopamine on Mortality and Efficacy (PRIME II) Investigators. Randomised study of effect of ibopamine on survival in patients with advanced severe heart failure. *Lancet* 1997; 349: 971-7.
92. Feldman AM, Bristow MR, Parmley WW, et al, for the Vesnarinone Study Group. Effects of vesnarinone on morbidity and mortality in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1993; 329: 149-55.
 93. Cohn JN, Goldstein SO, Greenberg BH, et al, for the Vesnarinone Trial Investigators. A dose-dependent increase in mortality with vesnarinone among patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1998; 339: 1810-6.
 94. Packer M. Vasodilator and inotropic drugs for chronic heart failure: distinguishing hype from hope. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 1299-317.
 95. Feldman AM. Classification of positive inotropic agents. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1223-7.
 96. Molajo AO, Bennett DG. Effect of xamoterol (ICI 118 587), a new beta₁-adrenoreceptor partial agonist, on resting hemodynamic variables and exercise tolerance in patients with left ventricular dysfunction. *Br Heart J* 1985; 54: 17-21.
 97. Baim DS, McDowell AV, Cherniles J, et al. Evaluation of a new bipyridine inotropic agent - milrinone - in patients with severe congestive heart failure. *N Engl J Med* 1983; 309: 748-56.
 98. Uretsky BF, Generalovich T, Verbalis JG, Valdes AM, Reddy PS. MDL 17 043 therapy in severe congestive heart failure: characterization of the early and late hemodynamic, pharmacokinetic, hormonal and clinical response. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5: 1414-21.
 99. Inoue M, Kim BH, Hori M, et al. Oral OPC-8212 for the treatment of congestive heart failure: hemodynamic improvement and increased exercise capacity. *Heart Vessels* 1986; 2: 166-71.
 100. Katz SD, Kubo SH, Jessup M, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pimobendan, a new cardiostimulant and vasodilator agent, in patients with severe congestive heart failure. *Am Heart J* 1992; 123: 95-103.
 101. Dohmen HJM, on behalf of the PRIME-I Study Group. Efficacy and safety of captopril and ibopamine in mild to moderate heart failure: results of the PRIME-I Study. (abstr) *Eur Heart J* 1995; 16 (Suppl): 181.
 102. DiBianco R, Shabetai R, Silverman BD, Leier CV, Benotti JR. Oral amrinone for the treatment of chronic congestive heart failure: results of a multicenter randomized double-blind and placebo-controlled withdrawal study. *J Am Coll Cardiol* 1984; 4: 855-66.
 103. Massie BM, Bourassa M, DiBianco R, et al. Long-term oral amrinone for congestive heart failure: lack of efficacy in a multicenter controlled trial. *Circulation* 1985; 71: 963-71.
 104. Packer M, Francis GS, Abrams J, et al. Oral milrinone increases the risk of sudden death in severe chronic heart failure: the PROMISE trial. (abstr) *Circulation* 1991; 84 (Suppl II): II-310.
 105. Kubo SH, Gollub S, Bourge R, et al, for the Pimobendan Multicenter Research Group. Beneficial effects of pimobendan on exercise tolerance and quality of life in patients with heart failure: results of a multicenter trial. *Circulation* 1992; 85: 942-9.
 106. Remme WJ, Krayenbuhl HP, Baumann G, et al, for the Pimobendan-Enalapril Study Group. Long-term efficacy and safety of pimobendan in moderate heart failure. A double-blind parallel 6-month comparison with enalapril. *Eur Heart J* 1994; 15: 947-56.
 107. Dies F, Krell MJ, Whitlow P, et al. Intermittent dobutamine in ambulatory outpatients with chronic cardiac failure. (abstr) *Circulation* 1986; 74 (Suppl II): II-138.
 108. Elis A, Bental T, Kimchi O, Ravid M, Lishner M. Intermittent dobutamine treatment in patients with chronic refractory congestive heart failure: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 63: 682-5.
 109. Applefeld MM, Newman KA, Sutton FJ, et al. Outpatient dobutamine and dopamine infusions in the management of chronic heart failure: clinical experience in 21 patients. *Am Heart J* 1987; 114: 589-95.
 110. Cesario D, Clark J, Maisel A. Beneficial effects of intermittent home administration of the inotrope/vasodilator milrinone in patients with end-stage congestive heart failure: a preliminary study. *Am Heart J* 1998; 135: 121-9.
 111. Lubbe WF, Podzuweit T, Opie LH. Potential arrhythmogenic role of cyclic adenosine monophosphate (AMP) and cytosolic calcium overload: implications for prophylactic effects of beta-blockers in myocardial infarction and proarrhythmic effects of phosphodiesterase inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 1622-33.
 112. Katz AM. The myocardium in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1989; 63 (Suppl A): 12A-16A.
 113. Katz AM. Potential deleterious effects of inotropic agents in the therapy of chronic heart failure. *Circulation* 1986; 73 (Suppl III): III184-III190.
 114. 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.
 115. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med* 1991; 325: 293-302.
 116. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med* 1992; 327: 685-91.
 117. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyè LA, et al. 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.
 118. Effects of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. *Lancet* 1993; 342: 821-8.
 119. 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.
 120. Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B, for the Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation (SMILE) Study Investigators. The effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995; 332: 80-5.
 121. Ferrari C, Ceconi C, Curello S, Visioli O. The neuroendocrine and sympathetic nervous system in congestive heart failure. *Eur Heart J* 1998; 19 (Suppl F): F45-F51.
 122. Davis R, Ribner HS, Keung E, et al. Treatment of chronic congestive heart failure with captopril, an oral inhibitor of angiotensin converting enzyme. *N Engl J Med* 1979; 301: 117-21.
 123. Levine TB, Franciosa JA, Cohn JN. Acute and long-term response to an oral converting enzyme inhibitor, captopril, in congestive heart failure. *Circulation* 1980; 62: 35-41.
 124. Cowley AJ, Rowley JM, Stainer KL, Hampton JR. Captopril therapy for heart failure: a placebo-controlled study. *Lancet* 1982; 2: 730-2.

125. Kramer BL, Massie BM, Topic N. Controlled trial of captopril in chronic heart failure: a rest and exercise hemodynamic study. *Circulation* 1983; 67: 807-16.
126. A placebo-controlled trial of captopril in refractory chronic congestive heart failure. Captopril Multicenter Research Group. *J Am Coll Cardiol* 1983; 2: 755-63.
127. Sharpe N, Murphy J, Smith H, Hannan S. Treatment of patients with symptomless left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *Lancet* 1988; i: 255-9.
128. Sharpe N, Smith H, Murphy J, Greaves S, Hart H, Gamble G. Early prevention of left ventricular dysfunction after myocardial infarction with angiotensin-converting-enzyme inhibition. *Lancet* 1991; 337: 872-6.
129. Sharpe DN, Murphy J, Coxon R, Hannan SF. Enalapril in patients with chronic heart failure: a placebo-controlled, randomized, double-blind study. *Circulation* 1984; 70: 271-8.
130. Creager MA, Massie BM, Faxon DP, et al. Acute and long-term effects of enalapril on the cardiovascular response to exercise and exercise tolerance in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1985; 6: 163-70.
131. Geenberg B, Quinones MA, Koilpillai C, et al, for the SOLVD Investigators. Effects of long-term enalapril therapy on cardiac structure and function in patients with left ventricular dysfunction: results of the SOLVD Echocardiographic Substudy. *Circulation* 1995; 91: 2573-81.
132. Chalmers JP, West MJ, Cyran J, et al. Placebo-controlled study of lisinopril in congestive heart failure: a multicenter study. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987; 9 (Suppl III): S89-S97.
133. Giles TD, for the Multicenter Lisinopril-Captopril Congestive Heart Failure Study Group. Short and long-acting angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomized trial of lisinopril versus captopril in the treatment of congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 1240-7.
134. Pflugfelder PW, Baird MG, Toncon MJ, et al, for the Quinalapril Heart Failure Trial Investigators. Clinical consequences of angiotensin-converting enzyme inhibitor withdrawal in chronic heart failure: a double-blind placebo-controlled study of quinalapril. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1557-63.
135. Erhardt L, MacLean A, Ilgenfritz JU, et al, for the Fosinopril Efficacy/Safety Trial (FEST) Study Group. Fosinopril attenuates clinical deterioration and improves exercise tolerance in patients with heart failure. *Eur Heart J* 1995; 16: 1892-9.
136. Garg R, Yusuf S, for the Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. *JAMA* 1995; 273: 1450-6.
137. Hall AS, Murray GD, Ball SG, on behalf of the AIREX Study Investigators. Follow-up study of patients randomly allocated ramipril or placebo for heart failure after acute myocardial infarction: AIRE Extension (AIREX) Study. *Lancet* 1997; 349: 1493-7.
138. Swedberg K, Kjeksus J, Snapinn S, for the CONSENSUS Investigators. 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.
139. Coats AJS. The ultimate follow-up. *Eur Heart J* 1999; 20: 85-6.
140. The NETWORK Investigators. Clinical outcome with enalapril in symptomatic chronic heart failure: a dose comparison. *Eur Heart J* 1998; 19: 481-9.
141. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, et al. Comparative effects of low and high doses for the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. *Circulation* 1999; 100: 2312-8.
142. Struthers AD. Angiotensin II receptor antagonist for heart failure. *Heart* 1998; 80: 5-6.
143. Struthers AD. Aldosterone escape during angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in chronic heart failure. *J Card Fail* 1996; 2: 47-54.
144. Pitt B, Segal R, Martinez FA, et al, on behalf of ELITE Study Investigators. Randomized trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). *Lancet* 1997; 349: 747-52.
145. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial - the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000; 355: 1582-7.
146. McKelvie RS, Yusuf S, Pericak D, et al. Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure: Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction (RESOLVD) Pilot Study. The RESOLVD Pilot Study Investigators. *Circulation* 1999; 100: 1056-64.
147. 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.
148. Curtiss C, Cohn JN, Vrobel T, Franciosa JA. Role of the renin-angiotensin system in the systemic vasoconstriction of chronic congestive heart failure. *Circulation* 1978; 58: 763-70.
149. Cohn JN. Structural basis for heart failure: ventricular remodeling and its pharmacologic inhibition. *Circulation* 1995; 91: 2504-7.
150. Waagstein F, Bristow MR, Swedberg K, et al, for the Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC) Trial Study Group. Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1993; 342: 1441-6.
151. A randomized trial of beta-blockade in heart failure: the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). CIBIS Investigators and Committees. *Circulation* 1994; 90: 1765-73.
152. Effects of carvedilol, a vasodilator- β -blocker, in patients with congestive heart failure due to ischemic heart disease. Australia/New Zealand Heart Failure Research Collaborative Study Group. *Circulation* 1995; 92: 212-8.
153. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al, for the US 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.
154. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II): a randomised trial. CIBIS II Investigators and Committees. *Lancet* 1999; 353: 9-13.
155. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *Lancet* 1999; 353: 2001-7.
156. Gaffney TE, Braunwald E. Importance of adrenergic nervous system in the support of circulatory function in patients with congestive heart failure. *Am J Med* 1963; 34: 320-4.
157. Bristow MR. Pathophysiologic and pharmacologic rationales for clinical management of chronic heart failure with β -blocking agents. *Am J Cardiol* 1993; 71: 12C-22C.
158. Engelmeier RS, O'Connell JB, Walsh R, Rad N, Scanlon PF, Gunnar RM. Improvement in symptoms and exercise tolerance by metoprolol in patients with dilated cardiomyopathy: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Circulation* 1985; 72: 536-46.
159. Fischer ML, Gottlieb SS, Plotnick GD, et al. Beneficial ef-

- fects of metoprolol in heart failure associated with coronary artery disease: a randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 943-50.
160. Eichhorn EJ, Heesch CM, Barnett JH, et al. Effect of metoprolol on myocardial function and energetics in patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 1310-20.
161. Hall S, Cigarroa CG, Marxoux L, Risser RC, Grayburn PA, Eichhorn EJ. Time course of improvement in left ventricular function, mass and geometry in patients with congestive heart failure treated with β -adrenergic blockade. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1154-61.
162. White M, Rouleau JL, Pericak D, et al, on behalf of the RESOLVD Study Group. Effects of metoprolol-CR in patients with ischaemic and dilated cardiomyopathy: the RESOLVD pilot study (phase II). (abstr) *Eur Heart J* 1998; 19 (Suppl): 308.
163. Gilbert EM, Anderson JL, Deitchman D, et al. Long-term beta-blocker vasodilator therapy improves cardiac function in idiopathic dilated cardiomyopathy: a double-blind, randomized study of bucindolol versus placebo. *Am J Med* 1990; 88: 223-9.
164. Eichhorn EJ, Bedotto JB, Malloy CR, et al. Effect of beta-adrenergic blockade on myocardial function and energetics in congestive heart failure: improvements in hemodynamic contractile, and diastolic performance with bucindolol. *Circulation* 1990; 82: 473-83.
165. Wooldley SL, Gilbert EM, Anderson JL, et al. β -blockade with bucindolol in heart failure caused by ischemic versus idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1991; 84: 2426-41.
166. 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.
167. Olsen SL, Gilbert EM, Renlund DG, Taylor DO, Yanowitz FD, Bristow MR. Carvedilol improves left ventricular function and symptoms in chronic heart failure: a double-blind randomized study. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1225-31.
168. Krum H, Sackner-Bernstein JD, Goldsmith RL, et al. Double-blind, placebo-controlled study of the long-term efficacy of carvedilol in patients with severe chronic heart failure. *Circulation* 1995; 92: 1499-506.
169. Doughty RN, Whalley GA, Gamble G, et al, on behalf of the Australia/New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. Left ventricular remodeling with carvedilol in patients with heart failure due to ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 1060-6.
170. Heidenreich PA, Lee TT, Massie BM. Effect of beta-blockade on mortality in patients with heart failure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 27-34.
171. Doughty RN, Rodgers A, Sharpe N, MacMahon S. Effects of beta-blocker therapy on mortality in patients with heart failure. A systematic overview of randomised controlled trials. *Eur Heart J* 1997; 18: 560-5.
172. Lechat P, Packer M, Chalon S, Cucherat M, Arab T, Boissel JP. Clinical effects of beta-adrenergic blockade in chronic heart failure. *Circulation* 1998; 98: 1184-91.
173. Randomised, placebo-controlled trial of carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischemic heart disease. Australia/New Zealand Heart Failure Research Collaborative Study Group. *Lancet* 1997; 349: 375-80.
174. Colucci WS, Packer M, Bristow MR, et al, for the US Carvedilol Heart Failure Study Group. Carvedilol inhibits clinical progression in patients with mild symptoms of heart failure. *Circulation* 1996; 94: 2800-6.
175. Bristow MR, Gilbert EM, Abraham WT, et al, for the MOCHA Investigators. Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. *Circulation* 1996; 94: 2807-16.
176. Packer M, Colucci WS, Sackner-Bernstein JD, et al, for the PRECISE Study Group. Double-blind, placebo-controlled study of the effects of carvedilol in patients with moderate to severe heart failure. The Prospective Randomized Evaluation of Carvedilol in Symptoms and Exercise (PRECISE) trial. *Circulation* 1996; 94: 2793-9.
177. Cohn JN, Fowler MB, Bristow MR, et al, for the US Carvedilol Heart Failure Study Group. Safety and efficacy of carvedilol in severe heart failure. *J Card Fail* 1997; 3: 1773-9.
178. Waagstein F, Hjalmarson A, Varnauskas E, Wallentin I. Effect of chronic beta-adrenergic receptor blockade in congestive cardiomyopathy. *Br Heart J* 1975; 37: 1022-36.
179. Swedberg K, Hjalmarson A, Waagstein F, et al. Prolongation of survival in congestive cardiomyopathy by beta-receptor blockade. *Lancet* 1979; 1: 1374-6.
180. Swedberg K, Hjalmarson A, Waagstein F, Wallentin I. Beneficial effects of long-term beta-blockade in congestive cardiomyopathy. *Br Heart J* 1980; 44: 117-33.
181. Swedberg K, Hjalmarson A, Waagstein F, Wallentin I. Adverse effects of beta-blocker withdrawal in patients with congestive cardiomyopathy. *Br Heart J* 1980; 44: 134-42.
182. Packer M. Sudden unexpected death in patients with congestive heart failure: a second frontier. *Circulation* 1985; 72: 681-5.
183. Kjekshus J. Arrhythmias and mortality in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1990; 65: 1-42.
184. Guido J, Bues Genis A, Dominguez de Rozas JM, et al. Sudden death in heart failure. *Heart Failure Review* 1997; 1: 249-60.
185. Gottlieb SS, Kukin ML, Medina N, Yushak M, Packer M. Comparative hemodynamic effects of procainamide, tocainide and encainide in severe chronic heart failure. *Circulation* 1990; 81: 860-4.
186. Packer M. Hemodynamic consequences of antiarrhythmic drug therapy in patients with chronic heart failure. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1991; 2 (Suppl): S240-S247.
187. Echt FD, Liebson PR, Mitchell LB, et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med* 1991; 324: 781-8.
188. Effect of antiarrhythmic agent moricizine on survival after myocardial infarction. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial II Investigators. *N Engl J Med* 1992; 327: 227-33.
189. Timolol-induced reduction in mortality and reinfarction in patients surviving acute myocardial infarction. The Norwegian Multicenter Study Group. *N Engl J Med* 1981; 304: 801-7.
190. A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. Mortality results. Beta-Blocker Heart Attack Research Group. *JAMA* 1982; 247: 1707-15.
191. The MIAMI Trial Research Group. Metoprolol in Acute Myocardial Infarction (MIAMI). A randomized placebo-controlled interventional study. *Eur Heart J* 1985; 6: 199-216.
192. Chadda K, Goldstein S, Byington R, et al. Effect of propranolol after acute myocardial infarction in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1986; 73: 503-10.
193. Doval HC, Nul DR, Grancelli HD, et al, for Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardiaca in Argentina (GESICA). Randomised trial of low-dose amiodarone in severe congestive heart failure. *Lancet* 1994; 344: 493-8.

194. Singh BN, Fletcher RD, Fisher SG, et al, for the Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure. Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1995; 333: 77-82.
195. Waldo AL, Camm AJ, deRuiter H, et al, for the SWORD Investigators. Effect of d-sotalol on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent and remote myocardial infarction. *Lancet* 1996; 348: 7-12.
196. Torp-Pedersen C, for the Danish Investigations on Arrhythmia and Mortality on Dofetilide (DIAMOND) Study Group. Dofetilide: a new class III antiarrhythmic drug which is safe in patients with congestive heart failure. (abstr) *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 160A.
197. Julian DG, Camm AJ, Frangin G, et al. Randomised trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left-ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT. European Myocardial Infarct Amiodarone Trial Investigators. *Lancet* 1997; 349: 667-74.
198. Cairns JA, Connolly SJ, Roberts R, Gent M. Randomised trial of outcome after myocardial infarction in patients with frequent or repetitive ventricular premature depolarisations: CAMIAT. Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial Investigators. *Lancet* 1997; 349: 675-82.
199. Report of American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Evaluation and Management of Heart Failure). Guidelines for the evaluation and management of heart failure. *Circulation* 1995; 92: 2764-84.
200. American College of Cardiology/American Heart Association Committee on Evaluation and Management of Heart Failure. Guidelines for the evaluation and management of heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1376-98.
201. Task Force on Heart Failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis of heart failure. *Eur Heart J* 1995; 16: 741-51.
202. Remme WJ. The treatment of heart failure. The Task Force of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 1997; 18: 736-53.
203. Packer M, Cohn JN. Consensus recommendations for the management of chronic heart failure. *Am J Cardiol* 1999; 83: 1A-38A.
204. Stevenson LW, Massie BM, Francis GS, et al. Optimizing therapy for complex or refractory heart failure: a management algorithm. *Am Heart J* 1998; 135: S293-S309.
205. Leier CV, Binkley PF. Parenteral inotropic support for advanced congestive heart failure. *Prog Cardiovasc Dis* 1998; 41: 207-24.
206. Schocken DD, Arrieta MI, Leverton PE, Ross EA. Prevalence and mortality rate of congestive heart failure in the United States. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 301-6.
207. Ho KKL, Anderson KM, Kannel WB, Grossman W, Levy D. Survival after the onset of congestive heart failure in the Framingham Heart Study subjects. *Circulation* 1993; 88: 107-15.
208. Massie BM, Shah NB. Evolving trends in the epidemiologic factors of heart failure: rationale for preventive strategies and comprehensive disease management. *Am Heart J* 1997; 133: 703-12.
209. Ghali JK, Cooper R, Ford E. Trends in hospitalization rates for heart failure in the United States, 1973-1986. Evidence for increasing population prevalence. *Arch Intern Med* 1990; 150: 769-73.
210. Kannel WB, Ho K, Thom T. Changing epidemiological features of cardiac failure. *Br Heart J* 1994; 72 (Suppl 2): S3-S9.
211. Rich MW. Epidemiology, pathophysiology, and etiology of congestive heart failure in older adults. *J Am Geriatr Soc* 1997; 45: 968-74.
212. Cleland JGF, Swedberg K, Poole-Wilson PA. Successes and failures of current treatment of heart failure. *Lancet* 1998; 352 (Suppl 1): 19-28.
213. Edep ME, Shah NB, Tateo IM, Massie BM. Differences between primary care physicians and cardiologists in management of congestive heart failure: relation to practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 518-26.
214. Chin MH, Friedman PD, Cassel CK, Lang RM. Differences in generalists and specialist physicians' knowledge and the use of angiotensin-converting enzyme inhibitors for congestive heart failure. *J Gen Intern Med* 1997; 30: 518-26.
215. Krumholz HM, Wang Y, Parent EM, Mockalis J, Petrillo M, Radford HJ. Quality of care for elderly patients hospitalized with heart failure. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2242-7.
216. Clark A, Coats AJS. Severity of heart failure and dosages of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *BMJ* 1996; 310: 973-4.
217. Philbin EF, Andreou C, Rocco TA, Lynch LH, Baker SL. Patterns of angiotensin-converting enzyme inhibitor use in congestive heart failure in two community hospitals. *Am J Cardiol* 1996; 77: 832-8.
218. Philbin EF. Factors determining angiotensin-converting enzyme inhibitor under-utilization in heart failure in a community setting. *Clin Cardiol* 1998; 21: 103-8.
219. Dracup K, Baker DW, Dunbar SB, et al. Management of heart failure II. Counseling, education, and lifestyle modifications. *JAMA* 1994; 272: 1442-6.
220. Erhardt LR, Cline CMJ. Organisation of the care of patients with heart failure. *Lancet* 1998; 352 (Suppl 1): 15-8.
221. Rich MW. Heart failure disease management: a critical review. *J Card Fail* 1999; 5: 64-75.
222. Ghali JK, Kadakia S, Cooper R, Ferlinz J. Precipitating factors leading to decompensation of heart failure. Traits among urban blacks. *Arch Intern Med* 1988; 148: 2013-6.
223. 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.
224. Opasich C, Febo O, Riccardi G, et al. Concomitant factors of decompensation in chronic heart failure. *Am J Cardiol* 1996; 78: 354-7.
225. Chin MH, Goldman L. Factors contributing to the hospitalization of patients with congestive heart failure. *Am J Public Health* 1997; 87: 643-8.
226. Rich MW, Beckhman V, Wittenberg C, Level CL, Freedland KE, Carney RM. A multidisciplinary intervention to prevent the readmission of elderly patients with congestive heart failure. *N Engl J Med* 1995; 333: 1190-5.
227. Fonarow GC, Stevenson LW, Walden JA, et al. Impact of a comprehensive heart failure management program on hospital readmission and functional status of patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 725-32.
228. West JA, Miller NH, Parker KM, et al. A comprehensive management system for heart failure improves clinical outcomes and reduces medical resource utilization. *Am J Cardiol* 1997; 79: 58-63.
229. Smith LE, Fabbri SA, Pai R, Ferry D, Heywood JT. Symptomatic improvement and reduced hospitalization for patients attending a cardiomyopathy clinic. *Clin Cardiol* 1997; 20: 949-54.
230. Belardinelli R, Georgiou D, Scocco V, Barstow TJ, Purcaro A. Low intensity exercise training in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 975-82.
231. Krumholz HM, Butler J, Miller J, et al. Prognostic importance of emotional support for elderly patients hospitalized with heart failure. *Circulation* 1998; 97: 958-64.