

Démarches pratiques lors du diagnostic d'insuffisance cardiaque

Hans Peter Brunner-La Rocca¹



L'introduction d'un test de laboratoire simple a rendu le diagnostic d'insuffisance cardiaque plus populaire ces dernières années. Cependant, une affirmation erronée circule maintenant sans cesse, à savoir que cet examen de laboratoire, la mesure du BNP sérique, permettrait à lui seul de poser le diagnostic d'insuffisance cardiaque. Il n'en est bien sûr rien, là non plus, une vue complète d'une maladie ne se réduisant pas à la mesure d'un seul paramètre de laboratoire. L'article suivant se penchera sur les difficultés rencontrées pour poser le diagnostic d'insuffisance cardiaque, propose une approche diagnostique et définit la place utile des examens complémentaires.

BNP élevé = insuffisance cardiaque?

Même si l'on prétend souvent que le diagnostic d'insuffisance cardiaque est posé facilement dans la majorité des cas cliniquement, les publications à ce sujet donnent un tout autre tableau. Différentes études ont montré que le diagnostic présumé de décompensation cardiaque aiguë comme motif d'hospitalisation n'était confirmé que dans 25 à 50% des cas. L'étiologie des symptômes, le plus souvent une dyspnée, comprenait toute une série de diagnostics différents, telles d'autres affections cardiaques (ischémie coronarienne, troubles du rythme sans diminution de la fonction ventriculaire gauche, etc.), des affections pulmonaires, une anémie, une obésité pour ne citer que les plus fréquents [1]. Mais, par ailleurs, ces pathologies sont aussi souvent considérées à l'origine des symptômes, alors que ceux-ci sont dus à une insuffisance cardiaque. L'appoint d'examen complémentaires comme un ECG ou une radiographie du thorax ne permet pas non plus d'identifier l'origine de la dyspnée avec certitude.

Une étude publiée récemment sur la signification diagnostique du taux sérique de BNP a mis en évidence une imprécision considérable pour confirmer ou exclure une insuffisance cardiaque uniquement par ces examens complémentaires [2]. La mesure supplémentaire du BNP permettait d'améliorer significativement la sécurité diagnostique. La mesure du BNP

sérique contribue donc à permettre de poser le diagnostic correct. Lors d'une maladie pulmonaire préexistante, le plus souvent sous forme de pneumopathie obstructive, la mesure du taux sérique du BNP est aussi d'une grande utilité pour distinguer si les symptômes actuels sont dus à une péjoration de la maladie de base ou à une décompensation cardiaque [3]. Tandis que des taux de BNP très élevés (BNP >400 pg/ml, NT-BNP >1600 pg/ml) sont très suspects pour une décompensation cardiaque aiguë (systolique ou diastolique), des taux normaux ou quasi normaux (BNP <100 pg/ml, NT-BNP <300 pg/ml) permettent d'exclure ce diagnostic avec une grande sécurité [4].

Mais il faut être conscient qu'une certaine incertitude persiste toujours. En cas d'absence de réponse au traitement, il faut remettre en question le diagnostic posé initialement. De plus, les taux de BNP sont parfois intermédiaires et ne sont alors pas d'une grande utilité. Un taux de BNP élevé est aussi associé à d'autres pathologies. La plus importante dans ce contexte est certainement l'hypertension pulmonaire. Les patients avec une maladie pulmonaire et une hypertension pulmonaire peuvent ainsi tout à fait présenter des taux de BNP élevés en l'absence de toute insuffisance cardiaque (gauche). Mais les taux de BNP ne sont alors pas massivement augmentés, et se situent dans la zone grise mentionnée ci-dessus [4]. Les insuffisances rénales avancées, des infections systémiques, mais aussi d'autres maladies cardiaques, tels un syndrome coronarien aigu ou une hypertrophie myocardique, sont d'autres pathologies importantes à mentionner pouvant entraîner des taux sériques de BNP élevés. Et finalement, les valeurs de références normales de BNP resp. NT-BNP varient en fonction de



Correspondance:
PD Dr Hans Peter Brunner-
La Rocca
Abteilung Kardiologie
Universitätskliniken
Kantonsspital
Petersgraben 4
CH-4031 Basel

brunnerh@uhbs.ch

¹ Cet article paraît en cadre de la campagne «Insuffisance cardiaque». Il est publié au nom du groupe de travail «Insuffisance cardiaque» de la Fondation Suisse de Cardiologie et du groupe de travail «Insuffisance cardiaque» de la Société Suisse de Cardiologie. Les membres suivants ont contribué à cette publication: HP. Brunner-La Rocca, Bâle (rédacteur); P. Buser, Bâle; D. Conen, Aarau (représentant de la SSMI); R. Darioli, Lausanne; O. M. Hess, Berne; R. Lerch, Genève; P. Mohacsi, Berne; R. Mordasini, Berne; G. Noll, Zürich; P. Périat, Riehen (représentant de la SSMG); M. Pfisterer, Bâle; W. Rutishauser, Genève; Th. Szucs, Bâle; P. Trigo-Trindade, Genève.

l'âge et du sexe [5]. Ainsi, les valeurs sont plus élevées chez les femmes et augmentent avec l'âge. Elles pourraient cependant aussi être l'expression de la péjoration progressive de la fonction diastolique du ventricule gauche avec l'âge. Il faut donc être conscient aussi bien des possibilités que des limites de la mesure du taux de BNP pour le diagnostic de l'insuffisance cardiaque. Le rôle de la mesure du BNP pour le diagnostic d'autres affections que l'insuffisance cardiaque aiguë reste à déterminer. Une indication possible serait peut-être son rôle pour mieux guider l'adaptation des traitements médicamenteux dans le suivi de l'insuffisance cardiaque [6]. Les études correspondantes sont en cours.

Marche à suivre pratique

Quelles sont donc les conditions à remplir, pour pouvoir poser le diagnostic d'insuffisance cardiaque? Les plaintes du patient sont certainement la première des conditions. Des symptômes d'insuffisance cardiaque sont le plus souvent présents, même transitoirement, lors du diagnostic initial d'insuffisance cardiaque. Cependant le concept «d'insuffisance cardiaque asymptomatique» est souvent utilisé lors de dysfonction ventriculaire gauche asymptomatique. Comme celle-ci nécessite également des investigations complémentaires et des traitements, cette distinction conceptuelle n'a pas de grandes répercussions pour la pratique quotidienne. Malheureusement, aucun des symptômes n'est pathognomonique pour une insuf-

Figure 1.
Etiologie cardiaque ou pulmonaire? Aide décisionnelle en se basant sur l'anamnèse et les symptômes.

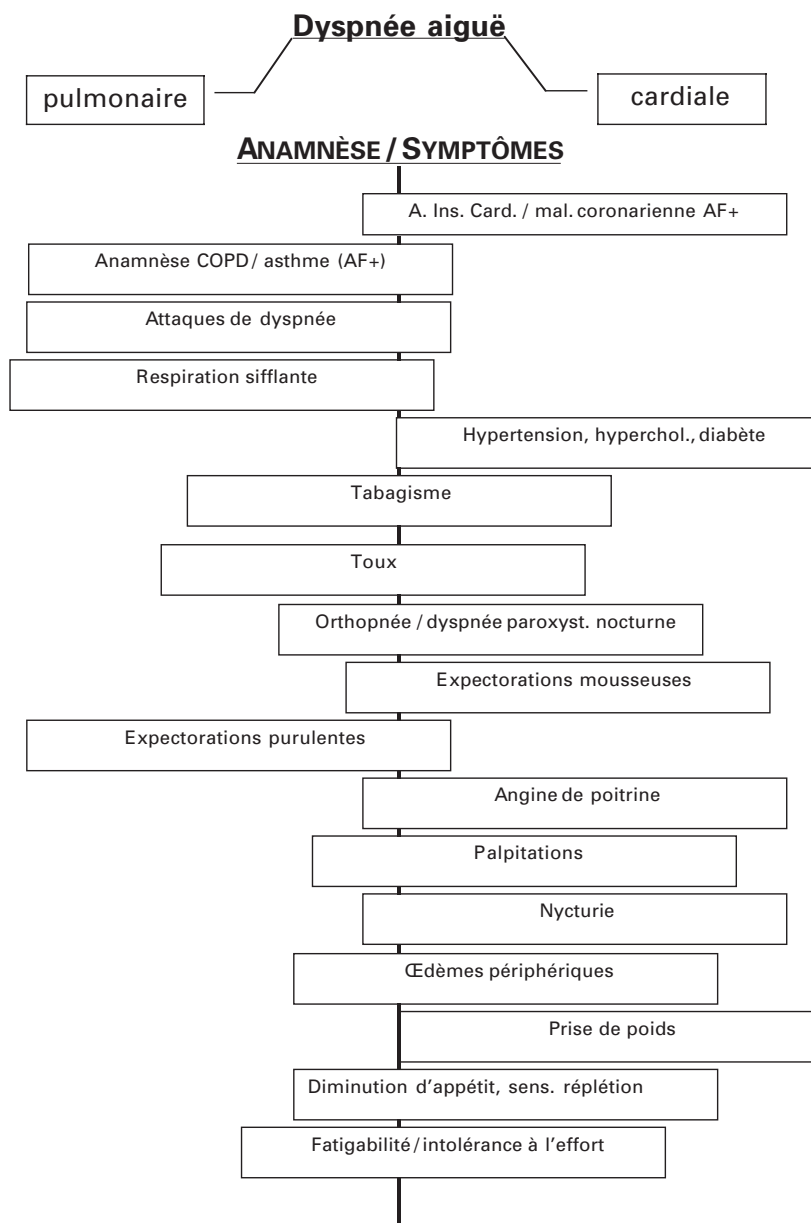
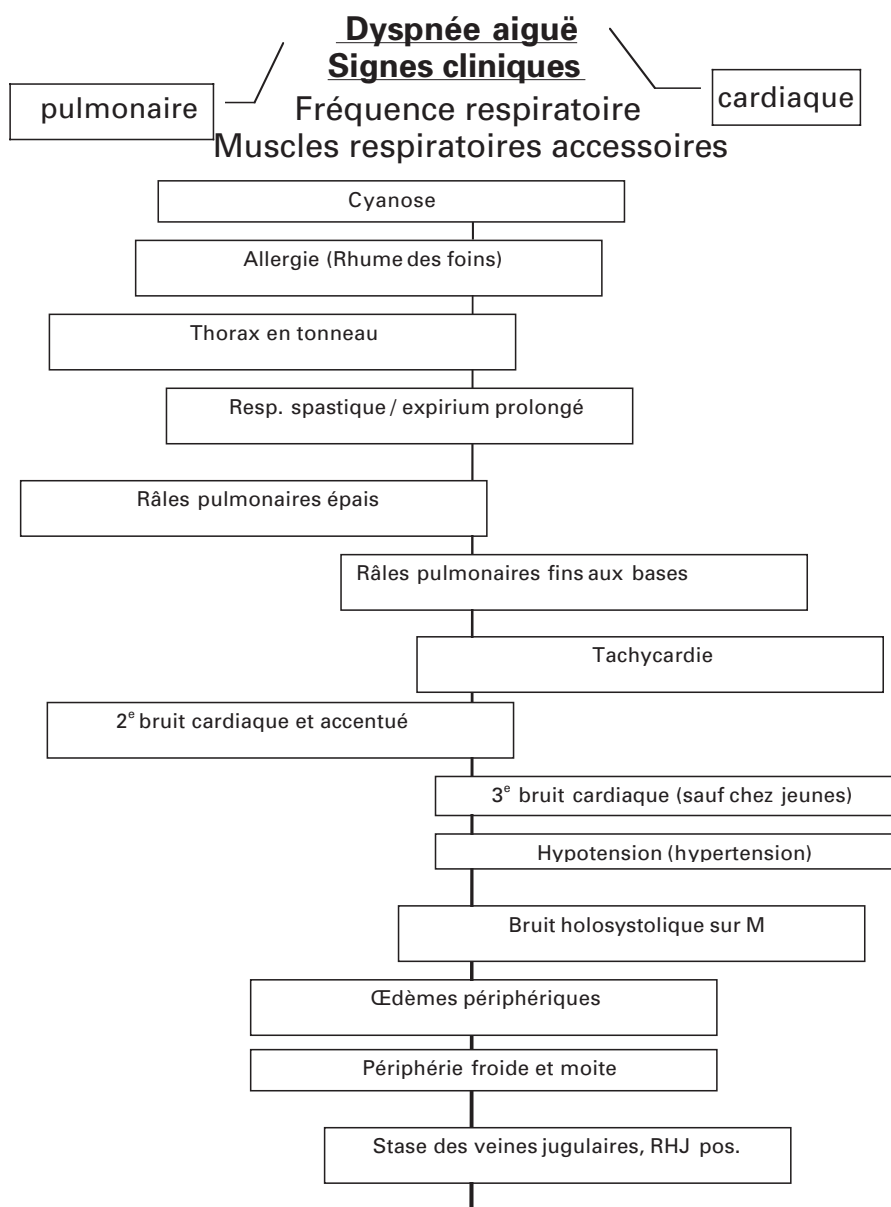


Figure 2.

Cardial ou pulmonaire? Aide décisionnelle en se basant sur les signes cliniques. Mesurer la fréquence respiratoire et noter l'utilisation des muscles respiratoires accessoires fournissent des indices objectifs de la sévérité de la dyspnée.



finance cardiaque, et l'anamnèse ne permet pas, à elle seule, de poser le diagnostic d'insuffisance cardiaque avec certitude. Cela vaut aussi pour les signes de l'examen clinique. L'anamnèse et l'examen clinique peuvent cependant livrer des éléments importants sur la maladie sous-jacente (figures 1 et 2). Il faut cependant être conscient que le jugement clinique est grevé d'une incertitude considérable [7]. Il est important de noter que le degré de sévérité des symptômes, la dyspnée en particulier, ne corrèle qu'imparfaitement avec le degré de dysfonction ventriculaire gauche. Une objectivation de la dyspnée peut aider à définir le degré de limitation plus précisément.

Des examens complémentaires techniques peuvent aider à accroître ou à diminuer la probabilité du diagnostic de présomption. En plus de la mesure du taux de BNP discutée ci-dessus, il

faut citer l'ECG, la radiographie du thorax et d'autres examens de laboratoire [8]. Un ECG normal permet d'exclure pratiquement une diminution significative de la fonction ventriculaire gauche. A l'inverse, un ECG pathologique ne permet absolument pas d'affirmer la présence d'une insuffisance cardiaque. La radiographie du thorax montre le plus souvent une cardiomégalie (quotient cœur / poumon $\geq 0,5$) lors de dysfonction ventriculaire gauche systolique. Mais la cardiomégalie est souvent absente lors d'un premier épisode de décompensation cardiaque ou lors de dysfonction diastolique [9]. On peut trouver les signes correspondants lors de stase pulmonaire, tels une redistribution de la vascularisation baso-apicale ou un œdème pulmonaire interstitiel ou alvéolaire. Ce dernier peut être accentué localement et mimer un infiltrat de pneumonie. De plus, il

n'est pas rare qu'une pneumonie se développe sur la base d'une stase pulmonaire (pneumonie congestive), qui demeure souvent méconnue et insuffisamment traitée. L'interprétation d'une radiographie du thorax peut être difficile et la variabilité d'interprétation entre observateurs est considérable [10].

Un examen de sang devrait être effectué indépendamment de la mesure du taux de BNP chez tout patient avec suspicion d'insuffisance cardiaque. La formule sanguine décèle une éventuelle anémie ou une polycythémie. L'anémie peut, selon sa sévérité, expliquer à elle seule les symptômes d'insuffisance cardiaque ou aggraver les symptômes d'une insuffisance cardiaque préexistante. Une polycythémie peut être un indice d'une maladie pulmonaire mais aussi d'un vice cardiaque cyanosant. Une créatinémie élevée peut être due à une insuffisance rénale mais aussi à une mauvaise perfusion rénale lors d'insuffisance cardiaque avancée. Les problèmes sont souvent liés, car les facteurs de risque pour une insuffisance rénale et cardiaque sont partiellement identiques (par ex. diabète sucré, hypertension artérielle). Il faut aussi mesurer la créatinémie et la kaliémie car les traitements de l'insuffisance cardiaque (inhibiteurs EC, tous les diurétiques) peuvent les influencer directement. Ceci est particulièrement vrai lors du suivi ultérieur, quand le dosage de ces médicaments est modifié ou chez les patients avec insuffisance rénale préexistante. Une natrémie abaissée est un indice d'insuffisance cardiaque avancée de mauvais augure. Le foie peut être lésé par une stase. Il convient également d'exclure un diabète sucré. Le diabète sucré est un facteur de risque considérable pour la plus importante des étiologies de l'insuffisance cardiaque, à savoir la maladie coronarienne. Il n'est pas encore complètement établi si le diabète peut aussi léser directement le myocarde. Des perturbations de la fonction thyroïdienne peuvent aussi se manifester en une insuffisance cardiaque. Lors d'hyperthyroïdie, elle est le plus souvent associée à une tachycardie (souvent sous forme de fibrillation auriculaire). Finalement, il faut songer, lors d'une décompensation cardiaque, à l'éventualité d'un infarctus myocardique (sub-)aigu sous-jacent (mesure des enzymes ou de protéines structurelles comme la troponine, les CK resp. CK-MB, les transaminases; ECG).

Imagerie médicale pour poser le diagnostic définitif

Un examen d'imagerie médicale, prouvant directement une dysfonction ventriculaire gauche, est essentiel pour poser le diagnostic d'insuffisance cardiaque avec certitude [8]. L'échocardiogramme est à citer ici au premier plan. En

plus de la détermination du type et du degré de la dysfonction cardiaque, elle fournit également des indices importants sur les étiologies possibles et sur les conséquences de l'insuffisance cardiaque (par ex. sténose aortique sévère, troubles localisés de contractilité de la paroi après infarctus, insuffisance mitrale sévère suite à la dilatation de l'anneau mitral) [11]. Par conséquent, il faut effectuer initialement une échocardiographie *chez tous les patients*, y compris les patients âgés, suspects d'insuffisance cardiaque. La fréquence de la répétition de cet examen par la suite dépend des conséquences thérapeutiques qui en découlent. Il est par exemple inutile de répéter des échocardiographies à intervalle régulier chez les patients insuffisants cardiaques stables sous traitement consolidé. Par contre, il convient de réévaluer la situation en cas de modification de la situation; l'échocardiographie peut, dans ce cas, comme lors du diagnostic initial, fournir des précieuses informations.

Selon les critères de la Société Européenne de Cardiologie, deux éléments sont nécessaires pour pouvoir poser le diagnostic d'insuffisance cardiaque: 1) les symptômes et 2) l'objectivation d'une dysfonction cardiaque [8]. D'autres investigations peuvent aider à déterminer la probabilité du diagnostic d'insuffisance cardiaque. Il faut mentionner ici que le diagnostic d'une insuffisance cardiaque «systolique», c'est-à-dire due à une diminution de la fonction systolique (diminution de la fraction d'éjection), est beaucoup plus facile à poser que le diagnostic d'une insuffisance cardiaque diastolique. La preuve objective d'une dysfonction ventriculaire gauche diastolique est bien plus difficile à mettre en évidence. Là aussi, l'échocardiographie est la méthode de choix, même si elle ne peut fournir que des indices indirects de la dysfonction diastolique. Mais ceci vaut cependant aussi pour toutes les autres méthodes, les mesures hémodynamiques par cathétérisme droit incluses. Il n'est donc pas rare que le diagnostic «d'insuffisance cardiaque diastolique» soit un diagnostic dit par exclusion, quand les autres étiologies ne peuvent expliquer les symptômes et qu'il existe des indices indirects de dysfonction ventriculaire gauche diastolique [12]. La valeur de la mesure du BNP dans ce contexte reste à élucider [13].

Etiologie de l'insuffisance cardiaque

Une affirmation importante de la Société Européenne de Cardiologie pour le diagnostic de l'insuffisance cardiaque est: «Heart failure should never be the final diagnosis» [8]. Quelle en est la signification? L'insuffisance cardiaque est un syndrome dû à une multitude d'étiologies et

n'apporte aucune information sur ces dernières. Certes, le traitement médicamenteux de l'insuffisance cardiaque (surtout la systolique) est identique quelle que soit l'étiologie, mais il est cependant très important d'identifier l'étiologie sous-jacente. La maladie sous-jacente est souvent traitable, permettant soit d'améliorer sensiblement l'insuffisance cardiaque, soit au moins de freiner ou de retarder sa progression. Le tableau 1 donne un aperçu incomplet des étiologies possibles de l'insuffisance cardiaque et des interventions spécifiques pouvant influencer le cours de l'insuffisance cardiaque. L'intensité des recherches pour déterminer l'étiologie de l'insuffisance cardiaque dépend des conséquences thérapeutiques possibles pour le patient. Différents facteurs sont souvent impliqués, chacun contribuant à la détérioration de la fonction cardiaque. Par exemple, les patients avec dilation ventriculaire prononcée présentent souvent une insuffisance mitrale cliniquement significative. Les deux favorisent la survenue d'une fibrillation auriculaire (tachycarde), qui entraîne à son tour une péjoration directe ou indirecte (ischémie) de la fonction cardiaque et qui est souvent à l'origine d'une décompensation. Reconnaître à temps le risque d'un tel enchaînement de facteurs défavorables peut être déterminant pour la réussite du traitement du patient. Il est donc indispensable de cerner l'étiologie de l'insuffisance cardiaque le plus précisément possible.

Investigations des étiologies

Quand est-il utile d'approfondir les investigations et quelles méthodes utiliser? Une étiologie ischémique doit toujours être recherchée si des mesures de revascularisation sont envisageables. On a pu montrer qu'une revascularisation pouvait être bénéfique également pour les patients âgés [14]. Il ne faut donc pas renoncer à cette possibilité sur la base de l'âge uniquement. Les méthodes d'imagerie non invasives (échocardiographie de stress, scintigraphie nucléaire) entrent en ligne de compte en premier [15]. Une ergométrie est souvent difficilement interprétable chez ces patients, l'ECG au repos montrant déjà souvent des altérations manifestes également en l'absence de maladie coronarienne. L'ergométrie lors d'insuffisance chronique sert plus à objectiver le degré de sévérité de l'insuffisance cardiaque et à estimer le pronostic [16]. La spiro-ergométrie est particulièrement utile dans ce contexte. Il est possible que la tomographie computerisée (CT) et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) gagnent de l'importance à l'avenir.

La coronarographie doit être envisagée chez les patients présentant des signes d'ischémie coronarienne. On peut y renoncer chez les patients âgés suffisamment stabilisés sous traitement médicamenteux. Lors de suspicion de cardiomyopathie dilatative chez un patient jeune, une coronarographie doit être effectuée pour exclure une maladie coronarienne. Une coronarographie fait en outre partie du bilan préopératoire avant remplacement valvulaire, à l'exception des jeunes patients sans facteurs de risques coronariens, chez qui ce risque est négligeable.

Tableau 1.
Etiologies importantes d'insuffisance cardiaque et correction correspondante.

Etiologie / maladie associée	Mécanisme / Correction	Conséquences de la correction
Maladie coronarienne	Reperfusion du myocarde en hibernation ou sidéré	Contractilité améliorée des territoires revascularisés
Maladie hypertensive	Régression de l'hypertrophie	Amélioration de la dysfonction diastolique
Sténose aortique	Correction des gradients de pression par remplacement valvulaire	Amélioration de la fonction et de la perfusion
Insuffisance mitrale secondaire	Réduction médicamenteuse de postcharge	Réduction du volume régurgitant
Cardiomyopathie dilatative toxique (alcool)	Elimination des substances toxiques	Amélioration allant jusqu'à la normalisation de la fonction cardiaque
Cardiomyopathie induite par une tachycardie	Réduction de la fréquence cardiaque ou maîtrise de la tachycardie	Le plus souvent amélioration de la fonction cardiaque

Comorbidités

Un aspect essentiel du diagnostic de l'insuffisance cardiaque est la détection des comorbidités. Il est très rare que les patients, en particulier les patients âgés qui constituent la majorité des patients insuffisants cardiaques, souffrent uniquement d'insuffisance cardiaque. Les comorbidités peuvent avoir une influence décisive sur le traitement (par ex. renoncer aux investigations poussées lors de maladie oncolo-

gique avancée, adaptation du dosage médicamenteux des médicaments éliminés par les reins lors d'insuffisance rénale ou lors d'un âge avancé). Le profil d'action et d'effets secondaires de certains médicaments les rend inutilisables lors de certaines maladies associées, ou requiert du moins des précautions particulières. De plus le risque d'interaction augmente exponentiellement avec le nombre de médicaments utilisés. Cela n'empêche pas l'utilisation de certains médicaments de manière absolue, mais une connaissance approfondie des interactions possibles est très importante pour la prise en charge optimale de ces patients.

Tableau 2.
Etiologies possibles pour une décompensation cardiaque aiguë.

Réduction inadéquate de la thérapie / mauvaise compliance du patient

Traitements annexes

Anti-inflammatoires non stéroïdiens / inhibiteurs COX-2

Insuffisance rénale

Apport liquidiens / salés inadéquats

Arythmies (souvent fibrillation auriculaire)

Ischémie myocardique / infarctus

Modifications de l'insuffisance valvulaire

Infections

Systémiques (besoins accrus, dépression cardiaque)

Myocardite / endocardite

Embolie pulmonaire

Autres pathologies consomantes

Besoins accrus, par ex. anémie, grossesse

Toxines / prescription de substances cardiodépressives

Décompensation aiguë – Pourquoi?

Finalement, connaître les facteurs déclenchants impliqués dans une décompensation aiguë est déterminant pour la prise en charge de ces patients. D'une part, la liste des étiologies possibles illustre clairement l'influence marquée qu'elles peuvent avoir sur la médication (tableau 2). D'autre part il s'agit, autant que possible, d'éviter des décompensations ultérieures. Cela devrait être possible souvent, les symptômes avant-coureurs d'une décompensation étant souvent déjà présents des semaines avant l'hospitalisation [17]. Une instruction détaillée des patients sur leur maladie, le comportement quotidien et les facteurs pouvant entraîner une décompensation, est essentielle [18]. Il est très important de faire une liste de tous les médicaments pris par le patient. Une partie de ceux-ci est souvent considérée comme anodine par les patients et ils oublient de les mentionner. Mais comme expliqué ci-dessus, les interactions peuvent modifier considérablement l'action de certains médicaments (par ex. doublement du taux sérique de la digoxine sous amiodarone, interférence avec l'anticoagulation orale, utilisation des AINS, inhibiteurs COX-2 inclus [19]).

En résumé un bilan initial adéquat et complet est à la base d'une prise en charge optimale des patients insuffisants cardiaques. Faire des économies à ce stade est peu judicieux et peut même devenir en fin de compte nettement plus onéreux, un traitement inadéquat pouvant accroître fortement la morbidité et en particulier la fréquence des hospitalisations. La prise en charge souvent complexe de ces patients nécessite de connaître les causes de leur insuffisance cardiaque. Il ne faut jamais s'arrêter au diagnostic d'insuffisance cardiaque, mais en rechercher l'étiologie et les facteurs déclenchants.

(Traduction Dr Bernard Croisier)

Quintessence

- Le diagnostic d'insuffisance cardiaque repose sur des symptômes et l'objectivation de dysfonction cardiaque sous-jacente.
- La mesure du taux de BNP sérique est surtout utile pour déterminer l'étiologie d'une dyspnée, mais n'est pas suffisante pour diagnostiquer ou exclure une insuffisance cardiaque.
- L'ECG au repos, la radiographie du thorax et les examens sanguins (fonction rénale, électrolytes, valeurs hépatiques, formule sanguine, etc.) font partie des investigations d'une insuffisance cardiaque.
- L'échocardiographie permet de confirmer le diagnostic d'insuffisance cardiaque et fournit aussi des indications sur son étiologie.
- Les investigations sur l'étiologie de l'insuffisance cardiaque sont essentielles pour ne pas passer à côté d'un traitement étiologique éventuel.
- L'investigation des étiologies d'une décompensation aiguë aide à traiter cette décompensation et à prévenir des décompensations ultérieures.

Références

- 1 Cowie MR, Struthers AD, Wood DA, et al. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. *Lancet* 1997;350:1349-53.
- 2 McCullough PA, Nowak RM, McCord J, et al. B-type natriuretic peptide and clinical judgment in emergency diagnosis of heart failure: analysis from Breathing Not Properly (BNP) Multinational Study. *Circulation* 2002;106:416-22.
- 3 Morrison LK, Harrison A, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Clopton P, Maisel A. Utility of a rapid B-natriuretic peptide assay in differentiating congestive heart failure from lung disease in patients presenting with dyspnea. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:202-9.
- 4 Tabbibizar R, Maisel A. The impact of B-type natriuretic peptide levels on the diagnoses and management of congestive heart failure. *Curr Opin Cardiol* 2002;17:340-5.
- 5 Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Bailey KR, Burnett JC, Jr. Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:976-82.
- 6 Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet* 2000;355:1126-30.
- 7 Ishmail AA, Wing S, Ferguson J, Hutchinson TA, Magder S, Flegel KM. Interobserver agreement by auscultation in the presence of a third heart sound in patients with congestive heart failure. *Chest* 1987;91:870-3.
- 8 Remme WJ, Swedberg K. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J* 2001;22:1527-60.
- 9 Gillespie ND, McNeill G, Pringle T, Ogston S, Struthers AD, Pringle SD. Cross sectional study of contribution of clinical assessment and simple cardiac investigations to diagnosis of left ventricular systolic dysfunction in patients admitted with acute dyspnoea. *BMJ* 1997;314:936-40.
- 10 Chakko S, Woska D, Martinez H, et al. Clinical, radiographic, and hemodynamic correlations in chronic congestive heart failure: conflicting results may lead to inappropriate care. *Am J Med* 1991;90:353-9.
- 11 Waggoner AD. Congestive heart failure and the role of two-dimensional Doppler echocardiography: a primer for cardiac sonographers. *J Am Soc Echocardiogr* 2000;13:157-63.
- 12 Angeja BG, Grossman W. Evaluation and management of diastolic heart failure. *Circulation* 2003;107:659-63.
- 13 Lubien E, DeMaria A, Krishnaswamy P, et al. Utility of B-natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction: comparison with Doppler velocity recordings. *Circulation* 2002;105:595-601.
- 14 Pfisterer M, Buser P, Osswald S, et al. Outcome of elderly patients with chronic symptomatic coronary artery disease with an invasive vs optimized medical treatment strategy. One year results of the randomized TIME trial. *JAMA* 2003;289:1117-23.
- 15 Schinkel AF, Bax JJ, Geleijnse ML, et al. Noninvasive evaluation of ischaemic heart disease: myocardial perfusion imaging or stress echocardiography? *Eur Heart J* 2003;24:789-800.
- 16 Rickli H, Kiowski W, Brehm M, et al. Combining low-intensity and maximal exercise test results improves prognostic prediction in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:116-22.
- 17 Schiff GD, Fung S, Speroff T, McNutt RA. Decompensated heart failure: symptoms, patterns of onset, and contributing factors. *Am J Med* 2003;114:625-30.
- 18 Opasich C, Rapezzi C, Lucci D, et al. Precipitating factors and decision-making processes of short-term worsening heart failure despite «optimal» treatment (from the IN-CHF Registry). *Am J Cardiol* 2001;88:382-7.
- 19 Page J, Henry D. Consumption of NSAIDs and the development of congestive heart failure in elderly patients: an underrecognized public health problem. *Arch Intern Med* 2000;160:777-84.