

Traitement de l'insuffisance cardiaque chronique

Mise au point 2004

Pedro Trigo Trindade¹



Introduction

Les progrès accomplis dans la compréhension de la physiopathologie du syndrome de l'insuffisance cardiaque à la fin du siècle dernier ont fourni le rationnel pour réaliser de nombreuses études cliniques multicentriques prospectives, randomisées et contrôlées, examinant le traitement de l'insuffisance cardiaque. Les résultats de ces essais cliniques permettent de formuler à l'heure actuelle des recommandations thérapeutiques basées sur l'évidence et ont déjà permis d'infléchir les taux de morbidité et de mortalité de cette affection. Ainsi, la mortalité de patients suédois âgés de 65 à 74 ans, un an après une hospitalisation pour insuffisance cardiaque, a pu être diminuée de 36% à 20% entre la période de 1988 et 2000, ce qui équivaut à une réduction de 44% [1]. Le concept clé qui a permis cette évolution était un changement de paradigme qui a remplacé le modèle «hémodynamique» de l'insuffisance cardiaque par le modèle «neuro-hormonal» [2]. La théorie sous-jacente à ce dernier modèle postule que, suite à une lésion myocardique (par ex. infarctus du myocarde, hypertension artérielle, agent toxique), il y a une activation neuro-hormonale (élévation des taux de noradrénaline, d'angiotensine II, d'aldostérone et d'endothéline) ainsi qu'une expression de cytokines (facteur nécrosant des tumeurs (TNF-alpha), parmi d'autres). Bien que les actions de ces systèmes soient initialement favorables, elles s'avèrent à la longue délétères et sont responsables de la progression de l'insuffisance cardiaque. Ce n'est donc pas surprenant que les molécules qui se sont révélées bénéfiques dans le traitement de l'insuffisance cardiaque antagonisent cette activation neuro-hormonale. Le propos de cet article est de résumer le traitement médicamenteux de l'insuffisance cardiaque systolique chronique à la lumière des recommandations des sociétés professionnelles, en particulier de celles de l'ESC et de l'ACC/AHA [3, 4], et de faire part des résultats des études cliniques récentes.



Correspondance:
Dr P. Trigo Trindade
Service de Cardiologie
Hôpitaux Universitaires
de Genève
24, rue Micheli-du-Crest
CH-1211 Genève 14

Pedro.Trigo-Trindade@hcuge.ch

Traitement de l'insuffisance cardiaque chronique

Chez un patient présentant une dysfonction ventriculaire gauche, le traitement vise trois objectifs. Le premier consiste à prévenir la progression de l'insuffisance cardiaque une fois la dysfonction ventriculaire systolique installée, le deuxième à diminuer les symptômes et le troisième à améliorer la survie. Lorsqu'on aborde la prise en charge des patients souffrant d'insuffisance cardiaque chronique, on distingue les mesures générales, la thérapie médicamenteuse et les mesures interventionnelles ou chirurgicales. Les mesures générales sont résumées dans le tableau 1. Pour ce qui est de la thérapie pharmacologique, on doit séparer les molécules dont le bénéfice a été établi de celles qui se sont avérées néfastes ou neutres, ou qui sont encore en voie d'investigation (voir tableau 2). Les thérapies non-pharmacologiques ne seront pas abordées ici car elles sont traitées dans un autre article (Forum n° 50).

Mesures générales

Pour optimiser le traitement en présence d'une dysfonction ventriculaire gauche, la première mesure est d'informer le patient sur les symptômes qui indiquent une décompensation cardiaque et de l'encourager à surveiller son poids corporel quotidiennement. Le patient doit être instruit de demander un avis médical en cas d'augmentation pondérale de plus de 2 kg en l'espace de 1 à 3 jours. Par ailleurs, l'apport sodique doit être restreint de manière

¹ Cet article 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 cet article: P. Trigo-Trindade, Genève (rédaction); P. Buser, Bâle; H.-P. Brunner, 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, Zurich; P. Périat, Riehen (représentant de la SSMG); M. Pfisterer, Bâle; W. Rutishauser, Genève; Th. Szucs, Bâle.

Tableau 1. Mesures générales dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique.

Surveiller les symptômes et le poids quotidien
Veiller au régime: obésité, apport de sel, ingestion de liquides
Tabac
Alcool
Exercice physique
Repos lors de décompensation cardiaque
Vaccins
Surveiller la kaliémie (diurétiques, prise d'IEC, etc)

Tableau 2. Options pharmacologiques dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique.

Thérapie pharmacologique
Médicaments établis
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion
Bêtabloquants
Diurétiques
Digoxine
Médicaments établis pour des indications particulières
Antagonistes du récepteur de l'angiotensine II
Antagonistes de l'aldostérone
Hydralazine et dinitrate d'isosorbide
Anticoagulants et antiagrégants
Médicaments déconseillés ou contre-indiqués
Anti-arythmiques de classe I
Anti-calciques, à l'exception de l'amlodipine
Anti-inflammatoires non stéroïdiens
Antidépresseurs tricycliques
Corticostéroïdes
Lithium
Traitements hormonaux (par ex. hormone thyroïdienne et de croissance)
Suppléments nutritionnels (par ex. carnitine, taurine, antioxydants)
Médicaments en voie d'investigation
Antagonistes des cytokines
Antagonistes de l'endothéline
Inhibiteurs des vasopeptidases

modérée afin de permettre l'utilisation de diurétiques à des posologies plus faibles et d'éviter ainsi des effets secondaires. La restriction hydrique est préconisée uniquement lors de situations d'insuffisance cardiaque avancée en présence d'une hyponatrémie.

Tous les efforts doivent être déployés afin de persuader le patient de s'abstenir de fumer et de consommer de l'alcool, qui a un effet inotrope négatif et qui peut induire des arythmies et une cardiomyopathie dilatée. Etant donné

que les infections des voies respiratoires peuvent être une cause de décompensation cardiaque, il est prudent d'immuniser ces patients par des vaccins contre le virus de l'influenza et le pneumocoque.

Pendant longtemps, l'activité physique a été déconseillée mais on sait maintenant qu'une activité physique régulière telle que la marche, la natation ou la pratique du vélo est bénéfique car elle prévient le déconditionnement des muscles périphériques qui contribue aux symptômes d'insuffisance cardiaque [5, 6]. Les efforts isométriques importants restent déconseillés et le repos doit être respecté lors d'une insuffisance cardiaque aiguë ou d'une décompensation d'une insuffisance cardiaque chronique. Si la période de repos devait se prolonger, une anticoagulation devrait être envisagée. Les patients souffrant d'une insuffisance cardiaque sont susceptibles de présenter des hypo- ou des hyperkaliémies qui peuvent mener à une mort subite [7]. Ces troubles électrolytiques résultent et de l'affection de base (par le biais de l'activation du système bêta-adrénergique et du système rénine-angiotensine-aldostérone) et des diverses molécules employées dans le traitement de l'insuffisance cardiaque. Il découle de ces observations la nécessité d'un suivi méticuleux de la kaliémie, avec comme corollaire la correction des hypokaliémies et l'usage approprié des suppléments de potassium.

Thérapie médicamenteuse: les molécules établies

Actuellement, quatre classes de médicaments ont leur place dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique: les diurétiques, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), les bêtabloquants et la digoxine [3, 4]. La place de ces molécules a souvent pu être définie grâce à des essais médicamenteux conduits à large échelle, et l'évidence accumulée est robuste. Bien entendu, les effets de ces agents ne sont pas les mêmes. Ainsi, les diurétiques servent à corriger une surcharge volémique, à maintenir un état euvoémique et à contrôler les symptômes. Les IEC et les bêtabloquants doivent être introduits et maintenus lorsque bien tolérés car ils améliorent le pronostic des patients souffrant d'insuffisance cardiaque. Enfin, la digoxine améliore les symptômes et la tolérance physique, sans avoir toutefois un effet sur la survie.

Les diurétiques

A l'heure actuelle nous disposons de données d'études contrôlées qui ont documenté un effet bénéfique des diurétiques sur les signes cliniques de rétention hydrosodée et sur la perte pondérale chez des patients présentant une

insuffisance cardiaque [8]. Il a également été démontré qu'un traitement diurétique améliore la classe fonctionnelle, la tolérance à l'effort et la fonction cardiaque chez ces patients [9]. En revanche, nous ignorons l'effet de la grande majorité des diurétiques – la spironolactone restant l'exception [10] – sur la progression et la mortalité dans l'insuffisance cardiaque. Cette situation découle de l'absence d'études de survie randomisées et contrôlées contre placebo; il est du reste peu probable que de telles études soient réalisées, vu l'efficacité évidente des diurétiques sur les symptômes.

Pour ce qui est de la sélection du traitement diurétique, le choix se fait entre les diurétiques de l'anse (bumétanide, furosémide et torasémide) et les diurétiques qui agissent sur la partie distale du tubule rénal (thiazides, métolazone et diurétiques d'épargne potassique). Alors que les thiazides sont suffisants pour contrôler la volémie dans les formes d'insuffisance cardiaque peu avancées, ils perdent leur efficacité lors de la progression de la maladie, et les diurétiques de l'anse doivent alors leur être préférés. En outre, en présence d'une insuffisance rénale (clearance à la créatinine <30 ml/min) un traitement par les thiazides est inefficace et son rôle se limite à créer une synergie avec les diurétiques de l'anse.

Les recommandations de l'ACC/AHA insistent sur plusieurs points quant au maniement de diurétiques dans l'insuffisance cardiaque: 1) les diurétiques produisent des effets bénéfiques sur les symptômes plus rapidement que tout autre médicament; 2) les diurétiques sont le seul traitement dans l'insuffisance cardiaque susceptible de contrôler la rétention hydrosodée de manière appropriée; 3) les diurétiques ne devraient pas être utilisés isolément dans le traitement de l'insuffisance cardiaque car ils sont incapables de maintenir la stabilité clinique au long cours; 4) l'utilisation adéquate de diurétiques dans le traitement de l'insuffisance cardiaque est primordiale; un sous-dosage entraîne en effet la persistance d'une rétention hydrosodée qui diminue la réponse au traitement des IEC et augmente les risques inhérents à l'utilisation des bêtabloquants; inversement, un surdosage des diurétiques augmente le risque d'hypotension et d'insuffisance rénale lors d'un traitement concomitant avec les IEC et les antagonistes du récepteur de l'angiotensine II.

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)

Cette classe de médicaments a été évaluée dans de nombreuses études prospectives et randomisées comportant plus de 7000 patients en classe fonctionnelle NYHA I-IV, présentant une dysfonction systolique (FE <35-40%) et en présence ou absence d'une rétention hydrosodée

[11]. Ces patients étaient au bénéfice d'un traitement par diurétiques avec ou sans traitement par digoxine. L'analyse des résultats permet de conclure que chez les patients symptomatiques les IEC améliorent les symptômes et diminuent le nombre d'hospitalisations et le risque de mortalité [12-14]. Les patients asymptomatiques ou faiblement symptomatiques bénéficient également de ce traitement puisque les IEC retardent l'apparition de symptômes et l'hospitalisation [15]. Ces bénéfices ont pu être observés en présence et en l'absence d'une maladie coronarienne. De surcroît, chez les patients atteints de maladie coronarienne, on a pu démontrer une diminution du taux de ré-infarctus et d'angine de poitrine [16]. Bien que ces études aient inclus une grande variété de patients, ceux qui n'avaient pas de dysfonction systolique y étaient peu représentés, de même que les patients hypotendus et les patients souffrant d'une insuffisance rénale.

Vu ces données, les IEC devraient être prescrits à tous les patients souffrant d'une insuffisance cardiaque et d'une dysfonction ventriculaire gauche, indépendamment de la classe fonctionnelle, sauf s'il existe une contre-indication ou une intolérance à ce traitement.

Actuellement, les IEC sont souvent prescrits avec les bêtabloquants et doivent être associés aux diurétiques en présence d'une rétention hydrosodée [9]. Par ailleurs, comme on le verra ultérieurement, on doit donner la préférence aux IEC sur les antagonistes de l'angiotensine II [17] ou d'autres vasodilatateurs (par ex. combinaison des dérivés nitrés et hydralazine) [12]. Les contre-indications absolues aux IEC sont les antécédents d'angioœdème, une insuffisance rénale anurique lors d'une exposition préalable aux IEC, et la grossesse. La prudence dans l'utilisation des IEC s'impose également en présence d'une hypotension (tension artérielle systolique <80 mm Hg), d'une insuffisance rénale, d'une sténose bilatérale des artères rénales ou d'une hyperkaliémie.

Etant donné que l'effet favorable sur la morbidité et la mortalité a pu être démontré pour plusieurs molécules d'IEC, on pense être en présence d'un effet de classe. Malgré cela, on recommande lors du choix d'un IEC de recourir à une molécule dont les effets ont été documentés dans les grands essais cliniques (captopril, énalapril, lisinopril, ramipril), puisque ces études ont établi la posologie susceptible de modifier le cours de la maladie. La question de la posologie optimale est encore débattue, mais on préconise de commencer un traitement avec des faibles doses (voir tableau 3), de les augmenter ensuite graduellement tout en surveillant à intervalles réguliers les effets secondaires, en particulier la fonction rénale et la kaliémie, jusqu'à atteindre les doses-cibles stipulées dans les grandes études cliniques.

Une fois que l'IEC a été titré à la posologie appropriée, les patients peuvent souvent être maintenus sous cette thérapie au long cours. Les risques de ce traitement dérivent de leurs deux actions pharmacologiques, à savoir la suppression de l'angiotensine et la diminution de la dégradation de la kinine. Parmi les effets secondaires figurent donc l'hypotension, la syncope, l'hyperkaliémie et la dégradation de la fonction rénale, surtout en présence d'une sténose bilatérale des artères rénales ou en cas de prise d'anti-inflammatoires non-stéroïdiens. Une toux est rapportée dans 5–10% des patients d'origine européenne (taux plus élevé dans les populations asiatiques) [18] mais, avant de retirer les IEC, il faut s'assurer que la toux n'est pas en rapport avec un œdème pulmonaire.

Les bêtabloquants

Nous disposons actuellement de résultats obtenus sur plus de 10 000 patients souffrant d'insuffisance cardiaque, traités par bêtabloquants et inclus dans des essais cliniques randomisés et contrôlés [19–22]. La plupart de ces patients étaient en classe fonctionnelle NYHA II et III, avaient une fonction systolique ventriculaire gauche diminuée ($FE \leq 40\%$) et étaient déjà au bénéfice d'un IEC et d'un diurétique avec ou sans digoxine. Plus récemment, l'étude COPER-

NICUS [22] a inclus des patients en classe fonctionnelle NYHA IV tout en excluant les patients en rétention hydrosodée, au bénéfice d'un traitement intraveineux d'inotropes ou de vasodilatateurs et hospitalisés en milieu de soins coronariens. En revanche, l'expérience avec des patients avec une fonction systolique préservée, une hypotension et une bradycardie reste très limitée.

Les résultats de ces études permettent de conclure que trois types de bêtabloquants (carvédilol, bisoprolol et métoprolol) améliorent les symptômes et la classe fonctionnelle, diminuent le taux d'hospitalisation pour décompensation cardiaque et réduisent la mortalité de ces patients. Ces effets sont indépendants de l'étiologie de l'insuffisance cardiaque.

Dans l'étude CAPRICORN [23], l'effet d'un traitement par carvédilol sur la morbidité et la mortalité de patients présentant une dysfonction ventriculaire gauche après un infarctus du myocarde a été examiné dans le contexte actuel de la revascularisation. Le critère de jugement principal était composite et englobait la mortalité globale ou l'hospitalisation pour une affection cardiovasculaire. Bien qu'une différence statistiquement significative n'ait pas été décelée sur la base de ce critère de jugement principal, la mortalité globale, la mortalité cardiovasculaire et le nombre d'infarctus du myo-

Tableau 3. Posologie des médicaments utilisés fréquemment dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique (selon [4]).

Médicament	Posologie initiale	Dose maximale
Diurétiques de l'anse		
Bumétanide	0,5 à 1,0 mg une à deux fois/j	viser poids sec (jusqu'à 10 mg/j)
Furosémide	20 à 40 mg une à deux fois/j	viser poids sec (jusqu'à 400 mg/j)
Torasémide	10 à 20 mg une à deux fois/j	viser poids sec (jusqu'à 200 mg/j)
IEC		
Captopril	6,25 mg trois fois/j	50 mg trois fois/j
Enalapril	2,5 mg deux fois/j	10 à 20 mg deux fois/j
Fosinopril	5 à 10 mg une fois/j	40 mg une fois/j
Lisinopril	2,5 à 5 mg une fois/j	20 à 40 mg une fois/j
Quinalapril	10 mg deux fois/j	40 mg deux fois/j
Ramipril	1,25 à 2,5 mg une fois/j	10 mg une fois/j
Bêtabloquants		
Carvédilol		3,25 mg deux fois/j 25 mg deux fois/j 50 mg deux fois/j si poids >85 kg
Bisoprolol	1,25 mg une fois/j	10 mg une fois/j
Tartrate de métoprolol	6,25 mg deux fois/j	75 mg deux fois/j
Succinate de métoprolol	12,5 à 25 mg une fois/j	200 mg une fois/j
Glycosides cardiaques		
Digoxine	0,125 à 0,250 mg une fois/j	0,125 à 0,250 mg une fois/j

Recommandations pour le traitement médicamenteux de la dysfonction systolique ventriculaire gauche chronique.

IEC: inhibiteur de l'enzyme de conversion, ARB: antagoniste du récepteur de l'angiotensine II, NYHA: New York Heart Association.

carde non mortels étaient plus faibles dans le groupe traité par carvédilol.

Au vu de ce qui précède, les bêtabloquants précités doivent être prescrits à tous les patients présentant une insuffisance cardiaque stable due à une dysfonction ventriculaire gauche, y inclus ceux ayant subi un infarctus du myocarde, sauf s'il existe une contre-indication. Les patients candidats à un traitement par bêtabloquants ne devraient en effet pas être en hypervolémie, avoir besoin d'un traitement intraveineux d'inotropes positifs, présenter des troubles de la conduction ou souffrir d'asthme. Dans la majorité des cas, les bêtabloquants sont à associer à un IEC et un diurétique. L'administration d'un diurétique doit toujours être envisagée car l'introduction du bêtabloquant peut induire ou aggraver la rétention hydrosodée. L'introduction du traitement devrait toujours se faire selon le principe «start low, go slow», c'est-à-dire avec une très faible posologie du bêtabloquant qui sera ensuite augmentée très progressivement. Comme indiqué dans les recommandations de l'ACC/AHA, la phase initiale d'un traitement par bêtabloquants comporte quatre risques auxquels il convient d'être attentif: la rétention hydrosodée et l'aggravation de l'insuffisance cardiaque, la fatigue, la bradycardie et les troubles de la conduction, et l'hypotension. La posologie cible devrait correspondre à celle ayant apporté un bénéfice dans les grandes études cliniques (voir tableau 3). Une fois la posologie cible atteinte, les patients peuvent souvent être maintenus sous ce traitement pour une longue période; si une décompensation cardiaque devait survenir, on augmentera les diurétiques avant d'arrêter le traitement par bêtabloquants. Si toutefois un tableau d'hypoperfusion devait se manifester, la décision de poursuivre les bêtabloquants devient plus difficile et on recommande en général le recours aux agents inotropes positifs pour une période limitée, de préférence à ceux dont les effets sont indépendants des bêtarécepteurs (par ex. inhibiteurs des phosphodiesterases). Si le traitement par bêtabloquants a dû être interrompu, on conseille de le reprendre dès que le patient est de nouveau stabilisé, afin de prévenir une détérioration clinique ultérieure.

Malgré les progrès accomplis, un grand nombre de questions subsistent en ce qui concerne l'utilisation des bêtabloquants dans le traitement de l'insuffisance cardiaque, particulièrement en ce qui concerne la sélection des patients. En effet, on ignore la place des bêtabloquants en présence d'une fonction systolique du ventricule gauche préservée, d'une dysfonction systolique ventriculaire gauche asymptomatique ou d'une insuffisance cardiaque sévère nécessitant des amines. On ignore également l'attitude à adopter en présence d'un patient souffrant d'une insuffisance

rénale sévère ou d'un diabète. Quant au choix entre un bêtabloquant sélectif et un bêtabloquant non sélectif, une étude randomisée (COMET) comparant le carvédilol au métoprolol publiée récemment [24] semble suggérer un bénéfice à administrer le carvédilol. La préparation de métoprolol choisie dans l'étude COMET (le tartrate de métoprolol, et non pas le succinate de métoprolol qui avait été utilisé dans l'étude MERIT-HF) ainsi que la posologie du métoprolol (effet bradycardisant moindre comparé au carvédilol) requièrent néanmoins qu'on nuance les conclusions de cette étude.

Les glycosides cardiaques

La digoxine est la molécule la plus utilisée parmi les glycosides cardiaques. On attribue son effet bénéfique dans le traitement de l'insuffisance cardiaque non pas à son effet inotrope positif mais à sa propriété de diminuer l'influx du système sympathique et la sécrétion de rénine. Ces observations sont donc en accord avec le modèle neuro-hormonal de la progression de l'insuffisance cardiaque.

Plusieurs essais cliniques contrôlés par placebo et de courte durée ont démontré que le traitement par digoxine améliore les symptômes, la qualité de vie et la tolérance à l'effort chez des patients ayant une insuffisance cardiaque discrète ou modérée [25, 26]. En revanche, une étude multicentrique dans laquelle des patients en classe fonctionnelle NYHA II et III avaient été randomisés entre digoxine et placebo n'a pas montré une diminution de la mortalité, bien que le nombre d'hospitalisations fut inférieur dans le groupe digoxine.

A la lumière de ces observations, on préconise donc d'adjoindre la digoxine aux IEC, bêtabloquants et diurétiques afin d'améliorer les symptômes des patients en insuffisance cardiaque et de diminuer le taux d'hospitalisation pour décompensation cardiaque. La digoxine est également préconisée chez des patients présentant une insuffisance cardiaque accompagnée d'une fibrillation auriculaire, même si les bêtabloquants se montrent plus efficaces pour le contrôle de la fréquence cardiaque, surtout à l'effort.

Le traitement de digoxine peut commencer avec une dose de charge; une faible posologie doit être utilisée chez les patients âgés, chez les patients en insuffisance rénale et chez ceux ayant un faible poids corporel. L'administration de digoxine aux doses recommandées (voir tableau 3) est souvent bien tolérée, mais on doit mentionner parmi les effets secondaires qui doivent être surveillés les arythmies et les symptômes gastro-intestinaux et neurologiques. Certains troubles électrolytiques (hypokaliémie, hypomagnésémie), l'hypothyroïdie et certains médicaments (quinidine, vérapamil, spironolactone, flécainide, propafénone ou amio-

darone) peuvent augmenter le risque d'une intoxication digitalique.

Thérapies médicamenteuses: les molécules établies pour des situations particulières

Les antagonistes du récepteur de l'angiotensine II

Etant donné que la synthèse de l'angiotensine II ne se fait que partiellement par l'enzyme de conversion, et que d'autres enzymes non-spécifiques qui échappent à l'action des inhibiteurs de l'enzyme de conversion sont à l'œuvre, un grand espoir a été placé dans les antagonistes du récepteur de l'angiotensine II (ARB). Cette classe de molécules n'interfère pas non plus avec la dégradation des kinines et est donc susceptible d'éviter certains effets secondaires des IEC.

Bien que l'expérience avec les ARB dans le traitement de l'insuffisance cardiaque soit plus limitée que celle acquise avec les IEC, plusieurs études contrôlées ont établi les bénéfices hémodynamique, clinique et neuro-hormonal de cette classe de molécules pour cette indication [28, 29]. Malgré ces observations encourageantes l'étude ELITE II [17] n'a cependant pas pu démontrer que le traitement par un ARB était supérieur en termes de mortalité à un traitement par IEC dans le traitement de l'insuffisance cardiaque systolique. Par ailleurs, dans l'étude OPTIMAAL [30], le captopril administré à une population de patients ayant subi un infarctus du myocarde et atteints de dysfonction systolique ventriculaire gauche a montré tendanciellement un effet plus favorable sur la survie comparé au losartan. Par contre, le losartan était clairement mieux toléré que le captopril, le nombre de patients interrompant le traitement étant inférieur dans le bras losartan. Au vu de ce qui précède, les IEC restent donc le traitement de premier choix en présence d'une dysfonction ventriculaire gauche, due ou non à un infarctus du myocarde. Les ARB sont toutefois mieux tolérés et doivent par conséquent être envisagés comme une alternative thérapeutique lorsque le patient ne tolère pas les IEC en raison d'une toux ou d'un œdème.

La question de savoir si l'adjonction d'un ARB au traitement par un IEC a un bénéfice sur la mortalité a d'abord été examinée dans l'étude Val-HeFT [31]: aucun bénéfice sur la mortalité globale n'a pu être documenté. En revanche, on a constaté une diminution du nombre de patients hospitalisés pour décompensation cardiaque dans le groupe valsartan comparé au groupe placebo. Le traitement avec valsartan améliorerait aussi la classe fonctionnelle, la frac-

tion d'éjection et la qualité de vie de ces patients. Une analyse *post hoc*, qui doit par conséquent être interprétée avec précaution, révélait toutefois un effet délétère du valsartan chez le sous-groupe de patients qui étaient sous un traitement par IEC et bêtabloquants.

L'étude CHARM-Added [32] publiée récemment a permis de préciser ces observations. En effet, dans cet essai clinique, le groupe de patients en classe fonctionnelle NYHA II-IV déjà au bénéfice d'un traitement par un IEC et qui étaient traités en sus par le candésartan présentait une diminution du nombre de décès cardiovasculaires et du nombre d'hospitalisations pour décompensation cardiaque. En outre, ce bénéfice s'observait dans tous les sous-groupes, y inclus celui des patients sous bêtabloquants. Signalons aussi que dans l'étude Val-HeFT, le sous-groupe de patients ne recevant pas un IEC en raison d'une intolérance à cette classe de médicaments, le traitement par valsartan engendrait une diminution du risque de morbidité et de mortalité de 44%. L'étude CHARM-Alternative [33] a permis de confirmer ces résultats en documentant aussi une diminution de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaires chez des patients en insuffisance cardiaque chronique symptomatiques et ne tolérant pas un IEC. A la lumière de ces résultats, on recommande de prescrire un antagoniste de l'angiotensine II lorsqu'un patient présente des effets secondaires sous un IEC. En outre, l'adjonction d'un antagoniste du récepteur de l'angiotensine II doit être envisagée chez des patients symptomatiques sous un traitement associant déjà un IEC et un bêtabloquant.

Les antagonistes de l'aldostérone

Le rationnel de l'utilisation des antagonistes de l'aldostérone dans l'insuffisance cardiaque dérive de l'observation que l'utilisation des IEC ne prévient pas l'inhibition de la sécrétion d'aldostérone à long terme. D'autre part, il est connu que l'aldostérone participe au remodelage ventriculaire et à la déposition de collagène chez des patients avec dysfonction ventriculaire gauche, notamment après un infarctus du myocarde.

Ces prémisses ont donné lieu à l'étude RALES [10] qui a examiné l'effet de l'inhibition de l'action de l'aldostérone par une faible posologie de spironolactone chez des patients en insuffisance cardiaque sévère due à une dysfonction ventriculaire gauche systolique et sous un traitement d'IEC. Cette étude a permis d'établir le bénéfice de la spironolactone sur la mortalité et le nombre d'hospitalisations chez ce genre de patients. En ce qui concerne les effets secondaires les plus fréquemment observés, on doit citer l'hyperkaliémie et la gynécomastie chez les hommes.

L'avènement d'un antagoniste sélectif du récepteur minéralocorticoïde de l'aldostérone, l'éplérénone, a donné lieu à l'étude EPHEUS [34]. Cet essai clinique a montré que l'éplérénone réduit la mortalité globale de 15% et la mortalité cardiovasculaire ou le nombre d'hospitalisations de 13% chez des patients ayant été victimes d'un infarctus du myocarde aigu compliqué par une dysfonction ventriculaire gauche, et en insuffisance cardiaque sous un traitement optimal, c'est-à-dire l'association d'un IEC ou d'un ARB et d'un bêtabloquant. Le nombre d'épisodes d'hyperkaliémie sévère était significativement plus élevé dans le groupe éplérénone, et le nombre d'épisodes d'hypokaliémie significativement plus bas. A relever également que le taux de gynécomastie et d'impuissance ne différait pas entre les deux groupes, ce qui atteste que l'éplérénone dispose d'une plus grande affinité pour le récepteur minéralocorticoïde que la spironolactone. Les résultats de ces études indiquent l'utilité d'administrer des antagonistes de l'aldostérone aux patients ayant une dysfonction ventriculaire gauche, notamment après un infarctus du myocarde, lorsqu'ils sont en classe fonctionnelle NYHA IV, sous un traitement optimal, et présentent une fonction rénale conservée ou une kaliémie normale. Toutefois, bien que l'éplérénone ait moins d'effets secondaires, il n'y a d'évidence à l'heure actuelle pour préférer ce traitement à la spironolactone en cas d'insuffisance cardiaque chronique.

L'hydralazine et le dinitrate d'isosorbide

Ces molécules ont été initialement examinées dans le traitement de l'insuffisance cardiaque pour leurs propriétés vasodilatatrices, lorsque la théorie hémodynamique prévalait pour expliquer le syndrome d'insuffisance cardiaque. On dispose d'une grande étude multicentrique [35] comparant l'effet de l'association hydralazine et dinitrate d'isosorbide à un placebo chez des patients en insuffisance cardiaque, sous un traitement de diurétiques et de digoxine, mais ne prenant ni un IEC ni un bêtabloquant. Cette étude a démontré un bénéfice sur la mortalité pour le traitement vasodilatateur. A relever toutefois l'absence de bénéfices sur le taux d'hospitalisation. Dans une autre étude [12] comparant l'association d'hydralazine et de dinitrate d'isosorbide au captopril, le traitement d'IEC s'est révélé supérieur à l'association des vasodilatateurs en ce qui concerne la mortalité. Il faut aussi signaler qu'on ignore les effets de cette association de vasodilatateurs chez des patients prenant déjà des IEC et un bêtabloquant.

Sur la base de ces résultats, les recommandations de l'ACC/AHA préconisent l'utilisation de l'hydralazine et de dinitrate d'isosorbide lorsque un IEC ne peut être administré en raison d'une

insuffisance rénale ou d'une hypotension. En revanche, si la contre-indication devait être un œdème ou une toux sous un IEC, il existe un avantage à utiliser un ARB. Par ailleurs, en absence de données sur l'association d'un IEC au dinitrate d'isosorbide et à l'hydralazine, d'autres médicaments, tels que les bêtabloquants, devraient avoir la préférence sur le traitement vasodilatateur et être associés aux IEC en première intention.

Les antiagrégants et les anticoagulants

L'incidence annuelle d'événements thromboemboliques dans une population présentant une dysfonction ventriculaire gauche est estimée à 2% [36]. Ce risque augmente considérablement chez des patients en fibrillation auriculaire puisque dans l'étude SPAF le risque annuel d'accident cérébrovasculaire était de 10,3% chez des patients présentant une insuffisance cardiaque et une fibrillation auriculaire, et même de 17,7% chez des patients avec un diagnostic récent d'insuffisance cardiaque [37]. La fibrillation auriculaire est toutefois le seul facteur de risque thromboembolique évalué prospectivement. Un thrombus ventriculaire gauche mobile, des antécédents thromboemboliques et une fonction du ventriculaire gauche systolique sévèrement diminuée paraissent être des facteurs de risque mais n'ont pas été soumis à une évaluation prospective.

Les anticoagulants oraux diminuent le risque d'accident cérébrovasculaire chez des patients en insuffisance cardiaque et en fibrillation auriculaire [38]. En revanche, il n'existe pas de données établies suggérant l'utilité d'un traitement anticoagulant chez des patients en rythme sinusal en présence d'une dysfonction ventriculaire gauche. Malgré l'absence d'évidence, il est habituel d'anticoaguler des patients souffrant d'insuffisance cardiaque qui ont des antécédents thromboemboliques, un thrombus intra-cavitaire, de larges anévrismes ventriculaires et une diminution très sévère de la fraction d'éjection.

L'utilité d'un traitement anti-agrégant pour modifier le risque de décès et d'événements vasculaires en présence d'une insuffisance cardiaque est également débattue, hormis en présence d'une athérosclérose. Une controverse existe en outre sur l'interaction entre l'aspirine et un IEC, certains arguant d'une diminution de l'inhibition du système rénine-angiotensine par l'administration de cet anti-agrégant. Cependant, l'analyse des grandes études sur les IEC montre que même si une interaction devait exister, l'adjonction d'un IEC en sus de l'aspirine amène une amélioration significative selon tous les critères de jugement vasculaires [39]. Par conséquent, il n'y a pas lieu de renoncer à cette association.

Actuellement, une étude prospective est en

cours afin de comparer l'efficacité entre des coumarines et l'association de l'aspirine et du clopidogrel chez des patients en insuffisance cardiaque.

Les antiarythmiques

En présence d'une insuffisance cardiaque, des troubles du rythme cardiaque tels que la fibrillation auriculaire et les tachycardies ventriculaires non soutenues ou soutenues sont fréquents. On estime que la moitié des décès sont dus à des troubles du rythme ventriculaire. Toutefois, l'instauration d'un traitement antiarythmique prophylactique n'est pas indiquée. En effet, les antiarythmiques de classe I sont contre-indiqués de part leurs effets inotropes négatifs et pro-arythmogènes. En ce qui concerne l'amiodarone, un antiarythmique de classe III, des essais cliniques ont examiné son utilisation dans le traitement de patients asymptomatiques présentant une insuffisance cardiaque et des tachycardies ventriculaires non soutenues. Une amélioration du pronostic n'a été démontrée que dans une étude randomisée mais non contrôlée [40], alors qu'une deuxième étude [41] ne permettait pas de confirmer cet effet. Sur la base de ces résultats on préconise l'amiodarone dans l'insuffisance cardiaque en présence d'une fibrillation auriculaire (cardioversion et maintien du rythme sinusal), de tachyarythmies ventriculaires symptomatiques et après l'implantation d'un défibrillateur pour diminuer la fréquence des chocs électriques. Cependant, une utilisation systématique prophylactique de l'amiodarone n'est pas indiquée.

Thérapie médicamenteuse: les molécules en cours d'investigation

Les antagonistes de l'endothéline

L'intérêt pour les antagonistes de l'endothéline dans le traitement de l'insuffisance cardiaque découle du fait que l'endothéline-1 est un peptide qui augmente la contractilité cardiaque. Mais l'endothéline exerce un effet délétère sur les structures cardiaque et vasculaire. Deux études pilotes réalisées avec le bosentan [42, 43] à des doses élevées avaient montré un effet bénéfique sur les symptômes et l'hémodynamique de patients en insuffisance cardiaque sévère, mais on avait aussi constaté une perturbation des tests hépatiques. Dans l'étude ENABLE [44], on a randomisé entre bosentan à une faible posologie et placebo des patients en classe fonctionnelle NYHA III-IV, ayant une FE <35%, et sous un traitement médical optimal. Le critère d'évaluation principal était composé de la mortalité globale et de l'hospitalisation

pour décompensation cardiaque. Aucun bénéfice du traitement n'a pas pu être démontré, et on notait chez les patients sous bosentan un risque précoce de décompensation cardiaque requérant une hospitalisation dû à une rétention hydrosodée. En outre, on notait dans le groupe sous bosentan un excès de perturbation des tests hépatiques, qui était toutefois réversible après l'arrêt du traitement.

En résumé, malgré une évidence expérimentale favorable à l'utilisation des antagonistes de l'endothéline dans le traitement de l'insuffisance cardiaque, les études cliniques avec les antagonistes non-sélectifs ont été décevantes jusqu'à présent, et l'expérience avec les antagonistes sélectifs reste limitée. Par conséquent, aucun antagoniste de l'endothéline n'est actuellement recommandé pour une utilisation clinique dans cette indication.

Les antagonistes de TNF-alpha

L'observation dans des modèles animaux que la cytokine proinflammatoire TNF-alpha a des effets biologiques qui simulent plusieurs aspects du syndrome d'insuffisance cardiaque a retenu l'attention de nombreux investigateurs. En clinique, il a pu être établi que des patients en insuffisance cardiaque avaient des taux TNF-alpha élevés, que l'expression des TNF-alpha augmentait avec une détérioration de la classe fonctionnelle, et que leur taux étaient corrélés avec la mortalité [45, 46]. Ces faits ont donné lieu à l'étude RENEWAL, qui consistait en une étude européenne (RECOVER) et une étude américaine (RENAISSANCE), et dont l'objectif était d'examiner l'effet de l'éta-nercept, un antagoniste du TNF-alpha. Le critère d'évaluation principal était un critère combiné associant mortalité et hospitalisations pour décompensation cardiaque [47]. Cependant, suite à une analyse intérimaire et sur la base de critères pré-spécifiés, cette étude a dû être interrompue; les investigateurs estimaient un bénéfice très improbable même si l'étude était menée à terme. Sur la base de ces résultats, nous devons admettre que l'antagonisme de TNF-alpha par éta-nercept n'a actuellement pas sa place en clinique dans le traitement de l'insuffisance cardiaque.

Les inhibiteurs des vasopeptidases

L'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone a comme corollaire l'activation du système des peptides natriurétiques, système qui peut être considéré comme un système de contre-régulation endogène. En effet, ces peptides ont des effets hémodynamiques favorables dans le traitement de l'insuffisance cardiaque. La dégradation de ces peptides se fait en partie par l'endopeptidase neutre. La découverte que cet enzyme avait une structure apparentée avec l'enzyme de conversion a per-

mis le développement d'une nouvelle classe de molécules, les inhibiteurs de vaso-peptidases, qui ont un effet inhibiteur à la fois sur l'enzyme de conversion et sur l'endopeptidase neutre. Dans l'étude IMPRESS [48], l'omapatrilat, un inhibiteur des vaso-peptidases, a montré un bénéfice par rapport au lisinopril en ce qui concerne la classe fonctionnelle et les décès, les hospitalisations pour décompensation cardiaque et l'interruption du traitement pour aggravation de l'insuffisance cardiaque. Suite à ces observations, l'étude OVERTURE [49] été entreprise pour comparer l'omapatrilat à l'énalapril en ce qui concerne la mortalité et les hospitalisations pour décompensation cardiaque chez des patients en classe fonctionnelle II-IV et présentant une dysfonction ventriculaire gauche. L'effet de l'omapatrilat s'est révélé équivalent à l'énalapril mais l'inhibiteur des vaso-peptidases était à l'origine d'un nombre plus élevé d'angioœdèmes et d'épisodes d'hypotension symptomatiques. Confrontés à ces données, nous devons admettre que les IEC restent le traitement de premier choix en présence d'une dysfonction ventriculaire gauche symptomatique.

Quintessence

- Les diurétiques sont indiqués chez tous les patients présentant une rétention hydrosodée.
- Les IEC doivent être administrés à tous les patients, sauf contre-indication aux IEC.
- Les bêtabloquants doivent être introduits selon le principe «start low, go slow» chez tous les patients stables, sans rétention hydrosodée et n'ayant pas été au bénéfice d'un traitement récent d'inotropes positifs.
- La digoxine est utile dans le traitement des symptômes.
- Les antagonistes de l'aldostérone doivent être considérés chez les patients en classe fonctionnelle NYHA III et IV, et ayant une fonction rénale et une kaliémie normales
- Les ARB doivent être prescrits lorsqu'il existe une intolérance aux IEC.

Conclusions

Les progrès réalisés dans le traitement de l'insuffisance cardiaque découlent du modèle neuro-hormonal. Ils ont permis d'établir que les diurétiques et la digoxine améliorent les symptômes et diminuent le taux d'hospitalisations de patients ayant une dysfonction ventriculaire gauche, et que les IEC et les bêtabloquants sont bénéfiques tant au niveau de la morbidité que de la mortalité. Les études randomisées récentes nous ont également appris que les IEC restent le traitement de premier choix dans le traitement de l'insuffisance cardiaque, mais qu'il convient de les remplacer par un ARB lorsque les IEC sont mal tolérés. L'adjonction d'un ARB à un IEC doit également être envisagée, même si les patients sont déjà sous un bêtabloquant. L'évidence en faveur de l'introduction d'un antagoniste de l'aldostérone s'est également renforcée, d'autant plus que l'apparition d'antagonistes sélectifs permet d'éviter des effets secondaires.

Malgré la présence d'arguments physiopathologiques en faveur de l'utilisation des inhibiteurs des vaso-peptidases et d'antagonistes de l'endothéline et du TNF-alpha, ces molécules n'ont actuellement pas de place dans le répertoire médicamenteux de l'insuffisance cardiaque.

Les efforts de recherche pour ouvrir de nouvelles voies thérapeutiques se concentrent à l'heure actuelle sur la théorie inflammatoire de la progression de l'insuffisance cardiaque, sur une meilleure compréhension des mécanismes de la mort cellulaire (apoptose et nécrose) pour diminuer la perte de cardiomyocytes et sur le remplacement de la perte tissulaire par une transplantation cellulaire.

Références Internet pour les directives de l' ESC et de l'ACC/AHA

www.escardio.org

www.americanheart.org

www.acc.org

Références

- 1 Swedberg K, Köster M, Rosén M, et al. Decreasing one-year mortality from heart failure in Sweden: data from the Swedish Hospital Discharge Registry - 1988 to 2000. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41(suppl): 190A (abstract).
- 2 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.
- 3 The Task Force on Heart Failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J* 2001;22:1527-60.
- 4 Hunt SA, Baker DW, Chin MH, et al. ACC/AHA Guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:2103-13.
- 5 McElvie RS, Teo KK, Mc Cartney N, Humen D, Montague T, Yusuf S. Effects of exercise training in patients with congestive heart failure: a critical review. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:789-96.
- 6 Chati Z, Zannad F, Jeandel C, et al. Physical deconditioning may be a mechanism for the skeletal muscle energy phosphate metabolism abnormalities in chronic heart failure. *Am Heart J* 1996;131:560-6.
- 7 Packer M, Gottlieb SS, Kessler PD. Hormone-electrolyte interactions in the pathogenesis of lethal cardiac arrhythmias in patients with congestive heart failure. Basis of a new physiologic approach to control of arrhythmia. *Am J Med* 1986;80: 23-9.

- 8 Patterson JH, Adams KF Jr, Applefield 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;14:1514-21.
- 9 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.
- 10 Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999;341:709-17.
- 11 Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE inhibitor Trials. *JAMA* 1995;273:1450-6 [erratum *JAMA* 1995;274:462].
- 12 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.
- 13 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.
- 14 The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:293-302.
- 15 The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;327:685-91.
- 16 Dickstein K, Kjekshus J and the OPTIMAAL Steering Committee. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Lancet* 2002;360:752-60.
- 17 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.
- 18 Israili ZH, Wall WD. Cough and angioneurotic edema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy: a review of the literature and pathophysiology. *Ann Intern Med* 1992;117:234-42.
- 19 Lechat P, Packer M, Chalon S, Cuherat M, Arab T, Boissel JP. Clinical effects of beta-adrenergic blockade in chronic heart failure: a meta-analysis of double-blind, placebo-controlled, randomised trials. *Circulation* 1998;98:1184-91.
- 20 CIBIS-II Investigators. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study-II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353:9-13.
- 21 The MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353:2001-7.
- 22 Packer M, Coats AJS, Fowler MB, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344:1651-8.
- 23 The CAPRICORN Investigators. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001;357:1385-90.
- 24 The COMET Investigators. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:7-13.
- 25 The Captopril-Digoxin Multicenter Research Group. Comparative effects of therapy with captopril and digoxin in patients with mild to moderate heart failure. *JAMA* 1988;259:539-44.
- 26 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.
- 27 The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997;336:525-33.
- 28 Gottlieb SS, Dickstein K, Fleck E, et al. Hemodynamic and neurohormonal effects of the angiotensin II antagonist losartan in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1993;88:1602-9.
- 29 Riegger GA, Bouzo H, Petr P, et al. Improvement in exercise tolerance and symptoms of congestive heart failure during treatment with candesartan cilexetil. Symptom, Tolerability, Response to Exercise Trial of Candesartan Cilexetil in Heart Failure (STRETCH) Investigators. *Circulation* 1999;100:2224-30.
- 30 Dickstein K, Kjekshus J and the OPTIMAAL Steering Committee. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Lancet* 2002;360:752-60.
- 31 Cohn JN, Tognoni G, for the Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomised trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1667-75.
- 32 McMurray JVV, Ostergren J, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003;362:767-71.
- 33 Granger CB, McMurray JVV, Yusuf S, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003;362:772-6.
- 34 Pitt B, Remme WJ, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348:1309-21.
- 35 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.
- 36 Diet F, Erdmann E. Thromboembolism in heart failure: who should be treated? *Eur J Heart Fail* 2000;2:355-63.
- 37 The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Predictors of thromboembolism in atrial fibrillation: I. Clinical features of patients at risk. *Ann Intern Med* 1992;116:1-5.
- 38 Atrial Fibrillation Investigators. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomised controlled trials. *Arch Intern Med* 1994;154:1449-57.
- 39 Teo KK, Yusuf S, Pfeffer M, et al. Effects of long term treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitors in the presence or absence of aspirin: a systematic review. *Lancet* 2002;360:1037-43.
- 40 Doval HC, Nul DR, O'Grancelli HO, et al. for Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardiaca en Argentina (GESICA): Randomized trial of low-dose amiodarone in severe congestive heart failure. *Lancet* 1994;344:493-8.
- 41 Singh SN, 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 arrhythmia. *N Engl J Med* 1995;333:77-82.
- 42 Sutsch G, Kiowski W, Yan WX, et al. Short-term oral endothelin-receptor antagonist therapy in conventionally treated patients with symptomatic severe chronic heart failure. *Circulation* 1998;98:2262-8.
- 43 Packer M, Caspi A, Charlon V, et al. Multicenter, double-blind, placebo-controlled study of long-term endothelin blockade with bosentan in chronic heart failure - results of the REACH-1 Trial. *Circulation* 1998;98(suppl.):I-3 (abstract).
- 44 Karla PR, Moon JCC, Coats AJS. Do results of the ENABLE study spell the end for non-selective endothelin antagonism in heart failure. *Int J Cardiol* 2002;85:195-7.
- 45 Levine B, Kalman J, Mayer L, et al. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1990;323:326-41.

