

Il Ruolo della Defined Daily Dose (DDD) e il consumo degli antagonisti dei recettori dell'angiotensina II nel trattamento dei pazienti con ipertensione.

Giorgio L. Colombo*, Sergio Di Matteo *

** S.A.V.E. Studi Analisi Valutazioni Economiche, Milano.

ABSTRACT

L'ipertensione e le sue complicanze rappresentano un rilevante problema di sanità pubblica in quanto l'aumento dell'aspettativa di vita dei pazienti cardiopatici rispetto al passato comporta un conseguente incremento del peso sanitario ed economico di tali patologie. Il processo di identificazione dei farmaci adeguati da impiegare nel trattamento dell'ipertensione deve quindi tener conto sia dell'efficacia sia della spesa indotta a carico del SSN.

L'andamento delle quantità di farmaci cardiovascolari prescritte nel periodo 2000-2008 continua ad avere un trend in aumento, soprattutto per quanto concerne l'andamento delle DDD/1000 abitanti/die nello stesso intervallo di tempo, in evidente crescita per gli antagonisti dei recettori dell'angiotensina II. Tra questi il Candesartan si distingue come strategia farmacologica più conveniente, evidenziando il 32 mg ed il 16 mg i relativi costi per DDD più bassi. In questa prospettiva esso rappresenta una valida alternativa non solo in termini di efficacia, ma anche in termini economici, all'utilizzo di alcuni ACE inibitori nel trattamento dell'ipertensione.

The goal of therapy in hypertension is to reduce cardiovascular risk by lowering the patient's blood pressure. The choice of drug treatment is determined by its safety and efficacy; when safety and efficacy are equal the lowest cost drug should be prescribed. Prescribed data show that the drug consumption of Candesartan, measured through the DDD methodology, is reflected in economic efficacy (Candesartan 32 mg and Candesartan 16 mg lower costs for DDD in the same therapeutic class).

In this perspective such pharmacological strategy seems to be a reasonable health investment so it can be considered as priority choice in the resources allocation inside of the Italian National Health Service (SSN).

INTRODUZIONE

Il Rapporto Tecnico dell'OMS definisce l'ipertensione arteriosa come "il più frequente disordine cardiovascolare" presente in circa il 20% della popolazione adulta in molti paesi (1), la cui prevalenza e incidenza aumentano con il crescere dell'età.

E' pertanto probabile che anche i costi ad essa riconducibili aumenteranno nel prossimo futuro.

La prevalenza di ipertensione nella popolazione italiana tra 65 e 84 anni è risultata essere superiore al 60% (2), e non appare mutata nel tempo. Gli studi Euroaspire I e II hanno infatti rilevato una prevalenza di ipertensione arteriosa in Italia del 57,7% nel biennio 1995-96 e del 56,6% nel 2000-2001 in una popolazione di pazienti ≤70 anni ricoverati per cardiopatia ischemica (2-3).



W.H.E.R.E.

Medical Press Srl

Partner of DOVE

Medical Press Ltd

Via Previati, 74

20149 Milano

Tel. (+39) 02.43.91.00.83

Fax. (+39) 02.48.19.84.30

Il paziente iperteso è sovente portatore di altri fattori di rischio e la presenza di più fattori di rischio per la malattia aterosclerotica, accentua in maniera esponenziale il rischio delle complicazioni cardiovascolari (4-5). Particolarmente stretta risulta essere l'associazione dell'ipertensione con l'ictus cerebrale (6). Inoltre, si verificano ogni anno 183.000 casi di scompenso cardiaco, dei quali una larga percentuale è attribuibile all'ipertensione arteriosa, come già hanno indicato i dati provenienti dal Framingham Heart Study (7).

CONSUMI NAZIONALI A CARICO SSN DEI FARMACI PER IL SISTEMA CARDIOVASCOLARE

Nella **Tabella 1** vengono mostrati i consumi dei farmaci in Italia relativi al del 2006 e 2007, aggregati secondo la classificazione ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical*), espressi come spesa lorda pro-capite e in DDD/1000 abitanti/die (*Defined Daily Dose*). I farmaci per l'apparato cardiovascolare dominano il panorama nazionale, continuando ad essere di gran lunga i più prescritti sia in termini di spesa (37,5%) sia di quantità (49,0% delle DDD/1000 abitanti die). Essi, quindi, rappresentano da soli circa la metà delle dosi prescritte (8).

Rispetto al 2006 le DDD dei farmaci cardiovascolari hanno registrato un ulteriore aumento (+4,0%); con uno spostamento verso molecole meno costose (effetto "mix" negativo -1,8%) e una riduzione in termini di spesa (-2,2) (**Tabella 2**).

L'analisi dei singoli sottogruppi evidenzia lo stesso andamento del 2006 (9).

Nel contesto europeo la spesa per i farmaci cardiovascolari, sia pubblica sia privata, si colloca sempre al primo posto in tutti i Paesi europei considerati, come indicato dalla **Tabella 3**, in cui viene riportato il confronto internazionale della distribuzione percentuale della spesa farmaceutica totale secondo la classificazione ATC. L'Italia, in tale comparazione, si pone al secondo posto con il 27,7% della spesa farmaceutica totale investita per i farmaci cardiovascolari.

In questa prospettiva risulta evidente come la necessità di effettuare studi di farma-

Tabella 1 - Consumi Nazionale a carico SSN per categorie terapeutiche (ATC al I livello): confronto fra 2006 e 2007

	Spesa lorda pro capite	%	Δ% 07/06	DDD/1000 ab die	%	Δ% 07/06
C - Cardiovascolare	80,5	37,5	-2,8	431,5	49,0	3,3
A - Gastrointestinale e metabolismo	30,1	14,0	-107,0	106,0	12,0	4,3
J - Antimicrobici	22,4	10,4	-7,6	24,5	2,8	2,3
N - SNC	20,7	9,6	-4,9	50,8	5,8	2,7
R - Respiratorio	16,9	7,8	2,5	49,2	5,6	1,0
B - Ematologici	10,4	4,8	-12,2	81,2	9,2	1,3
L - Antineoplastici	8,9	4,1	-19,8	4,6	0,5	-13,7
M - Muscolo-scheletrico	8,7	4,1	-3,1	41,2	4,7	3,3
G - Genito-urinario e ormoni sessuali	8,5	4,0	-10,5	40,1	4,6	-0,5
H - Ormoni sistemici	3,4	1,6	-8,2	30,6	3,5	3,3
S - Organi di senso	3,2	1,5	-1,5	16,7	1,9	0,3
D - Dermatologici	0,8	0,4	-4,4	3,2	0,4	1,8
V - Vari	0,3	0,1	-32,3	0,1	0,0	-17,6
P - Antiparassitari	0,2	0,1	-3,2	0,6	0,1	3,3
	215,0	100,0	-6,1	880,5	100,0	2,7

Fonte: OSMED, Osservatorio Nazionale sull'Impiego di Medicinali, AIFA, 2008.

coutilizzazione per determinati farmaci rivesta un'importanza fondamentale nel nostro sistema sanitario, al fine di definire corrette politiche di ottimizzazione della spesa sanitaria. Ciò dovrebbe essere tanto più vero e verificabile nel caso del consumo dei farmaci impiegati nella terapia dell'ipertensione, in quanto la diffusione e la gravità di tale malattia determinano ingenti ripercussioni economiche sul nostro sistema sanitario.

LE DDD COME STRUMENTO DI MISURAZIONE DEI CONSUMI FARMACEUTICI

Per progettare uno studio di farmacoutilizzazione è indispensabile avere a disposizione, oltre al dato di prescrizione puro e semplice, che generalmente è rappresentato dal numero di pezzi prescritti/venduti per singola confezione, anche una serie di strumenti rappresentati da una codifica dei principi attivi contenuti nelle specialità medicinali, da una classificazione anatomico-terapeutica dei farmaci e da un'unità di misura che sia in grado di stimare correttamente i consumi di farmaci (10). Negli studi di farmacoutilizzazione il problema critico è come misurare adeguatamente le quantità di farmaco consumate.

Gli indicatori di consumo farmaceutico teoricamente proponibili sono diversi (numero di pezzi, numero di prescrizioni, unità posologica, quantità di principio attivo, spesa), tuttavia essi sono delle unità di misura "imperfette" (dal momento che risentono di limiti) e non "efficienti" (poiché non sono in grado di formulare dati di consumo omogenei,

Tabella 2 - Effetto delle quantità, dei prezzi e "mix" sulla variazione totale della spesa farmaceutica a carico SSN per sottogruppi: confronto 2006 vs. 2007

	Spesa pro capite	DDD/1000 ab die					Δ % Costo medio DDD
Totale nazionale	215,0	880,5	-5,5	3,4	-6,9	-1,8	-8,5
C - Sistema cardiovascolare	80,5	431,6	-2,2	4,0	-7,1	1,3	-5,9
Statine	16,5	60,7	-10,4	8,0	-15,4	-2,0	-17,1
Angio II antagonisti e diur (ass)	9,9	30,5	6,2	9,8	-3,4	0,1	-3,3
Calcio antagonisti (diidro.)	9,7	55,7	-1,8	1,3	-3,0	0,0	-3,0
Angiotensina II antagonisti	9,5	41,0	5,7	9,2	-2,4	-0,8	-3,2
ACE inibitori	9,5	82,1	-3,4	4,4	-4,8	-2,8	-7,5
ACE inibitori e diuretici (ass)	7,3	29,6	-2,4	3,0	-5,7	0,4	-5,3
Beta bloccanti	4,6	34,3	2,6	4,6	-6,0	4,4	-1,9
Nitrati	2,8	24,9	-8,4	-4,7	-4,1	0,2	-3,9
Alfa bloccanti periferici	2,3	8,1	-22,6	-1,3	-19,9	-2,0	-21,6
Omega 3	2,3	3,3	6,4	14,8	-7,4	0,0	-7,4
Antiaritmici	1,1	7,8	-2,4	1,5	-5,1	1,4	-3,8
Calcio antagonisti (non diidro.)	1,0	5,9	-9,1	-5,1	-4,1	-0,1	-4,2
Diuretici ad az. maggiore da soli o in associazione a diuretici ris	0,9	21,9	-2,9	2,9	-3,6	-2,1	-5,7
Statine (ass)	0,9	1,0	246,7	246,4	1,0	-0,9	0,1
Tiazidici e simili (includo ass.)	0,4	7,5	-6,5	-4,5	-0,4	-1,7	-2,1
Diuretici risparmi. K+	0,4	3,5	-2,1	-0,2	-1,8	-0,2	-1,9
Beta bloccanti e diuretici (ass)	0,4	4,2	-2,9	2,0	-3,9	-0,9	-4,8
Glicosidi digitalici	0,3	5,4	-10,6	-11,1	-0,1	0,6	0,5
Fibrati	0,2	1,8	3,6	7,5	-3,2	-0,4	-3,6
Altri	0,6	2,4	-4,6	-3,0	-0,8	-0,9	-1,7

Fonte: OSMED, Osservatorio Nazionale sull'Impiego di Medicinali, AIFA, 2008.

dotati cioè di due fondamentali requisiti: la comparabilità e la sommabilità). L'unità di misura che allora viene raccomandata per gli studi di farmacoutilizzazione è la DDD (*Defined Daily Dose*, dose giornaliera definita), sviluppata dal *Nordic Council on Medicines* norvegese dell'OMS. Essa è definita come l'ipotetica dose media giornaliera di un farmaco impiegato nel trattamento di un adulto di 70 Kg con riferimento all'indicazione terapeutica principale. A questo proposito è da tener presente che la DDD, pur tenendo conto delle posologie riportate nei foglietti illustrativi delle specialità, delle raccomandazioni riportate in letteratura e della prassi clinica, non è precisamente né una media statistica né una posologia particolarmente raccomandata; essa è unicamente una unità per la misura del consumo dei farmaci.

La DDD viene normalmente espressa in peso del principio attivo (g, mg, ecc.) oppure come numero di forme farmaceutiche per le associazioni fisse. Nelle analisi di farmacoutilizzazione le DDD vengono utilizzate in combinazione con la classificazione ATC (Anatomica Terapeutica Chimica).

Nel sistema di classificazione ATC i farmaci vengono suddivisi in differenti gruppi sulla base degli organi o apparati su cui agiscono e delle loro proprietà chimiche, farmacologiche e terapeutiche.

La classificazione ATC (adottata a partire dagli anni Settanta nei Paesi del Nord Europa) è un metodo internazionale di classificazione dei farmaci raccomandato dall'OMS per le statistiche sul consumo dei farmaci, che si articola in cinque livelli gerarchici, secondo il seguente schema:

- 1° livello: gruppo anatomico principale (per es., C = sistema cardiovascolare);
- 2° livello: gruppo terapeutico principale (per es., C09 = sostanze ad azione sul sistema renina-angiotensina);
- 3° livello: sottogruppo terapeutico (per es., C09C = antagonisti dell'angiotensina II);
- 4° livello: sottogruppo terapeutico/chimico (per es., C09CA = antagonisti dell'angiotensina II non associati);
- 5° livello: sottogruppo chimico (per es., C09CA06 = Candesartan).

Tabella 3 - Confronto internazionale della distribuzione della spesa farmaceutica territoriale secondo i diversi gruppi terapeutici (ATC al I livello) nel 2007

	Italia	Austria	Belgio	Finlandia	Francia	Germania	Grecia	Inghilterra	Irlanda	Portogallo	Spagna
C - Cardiovascolare	27,7	17,7	20,2	15,9	20,2	14,7	24,1	20,5	20,6	28,8	20,6
A - Gastrointestinale	15,1	14,0	12,0	13,2	13,3	14,1	13,0	14,3	15,2	14,3	12,4
N - SNC	13,5	17,9	19,4	22,1	15,6	17,4	16,4	23,9	20,4	17,9	21,5
R - Respiratorio	9,4	7,3	10,3	9,9	8,7	8,1	7,7	12,7	9,8	6,8	10,7
J - Antimicrobici	7,8	8,7	9,2	4,0	9,4	9,8	9,0	2,8	5,1	7,4	4,4
G - Genito-urinario e ormoni sessuali	6,3	4,2	4,7	7,6	4,7	5,0	3,6	5,2	4,4	5,9	6,5
M - Muscolo-scheletrico	6,1	5,6	6,8	7,6	6,2	5,7	7,8	4,9	8,6	8,9	6,0
B - Ematologici	3,7	6,9	5,0	4,7	6,4	4,8	5,1	3,9	4,0	4,0	4,2
D - Dermatologici	3,2	2,5	2,1	2,4	2,6	2,6	2,4	3,8	2,8	2,4	3,2
L - Antineoplastici	3,0	11,2	6,5	8,2	7,8	11,2	4,8	3,8	5,9	0,5	5,9
S - Organi di senso	2,5	1,3	1,2	2,2	2,3	2,0	1,9	2,0	1,3	1,7	2,4
H - Ormoni sistemici	1,4	1,7	2,1	1,9	1,9	2,1	2,4	1,6	1,4	0,8	1,8
V - Vari	0,3	0,8	0,2	0,1	0,6	2,3	1,8	0,2	0,3	0,3	0,3
P - Antiparassitari	0,1	0,1	0,2	0,2	0,2	0,2	0,1	0,5	0,3	0,2	0,1

Fonte: OSMED, Osservatorio Nazionale sull'Impiego di Medicinali, AIFA, 2008.

La DDD viene attribuita ai singoli principi attivi così ordinati; in particolare all'interno di uno stesso gruppo terapeutico si ha una DDD unica per ogni principio attivo indipendentemente dalla via di somministrazione dello stesso.

Il calcolo delle DDD viene fatto dividendo la quantità di un farmaco (espressa in peso) per la sua DDD, da cui si ottiene il numero di DDD. Normalmente, il numero di DDD prescritte viene rapportato, per convenzione, a 1000 abitanti e riferito ad un giorno (DDD/1000 ab/die). In questo modo si passa da numero assoluto, indicatore di volume di consumo, a un numero relativo che indica l'intensità di consumo.

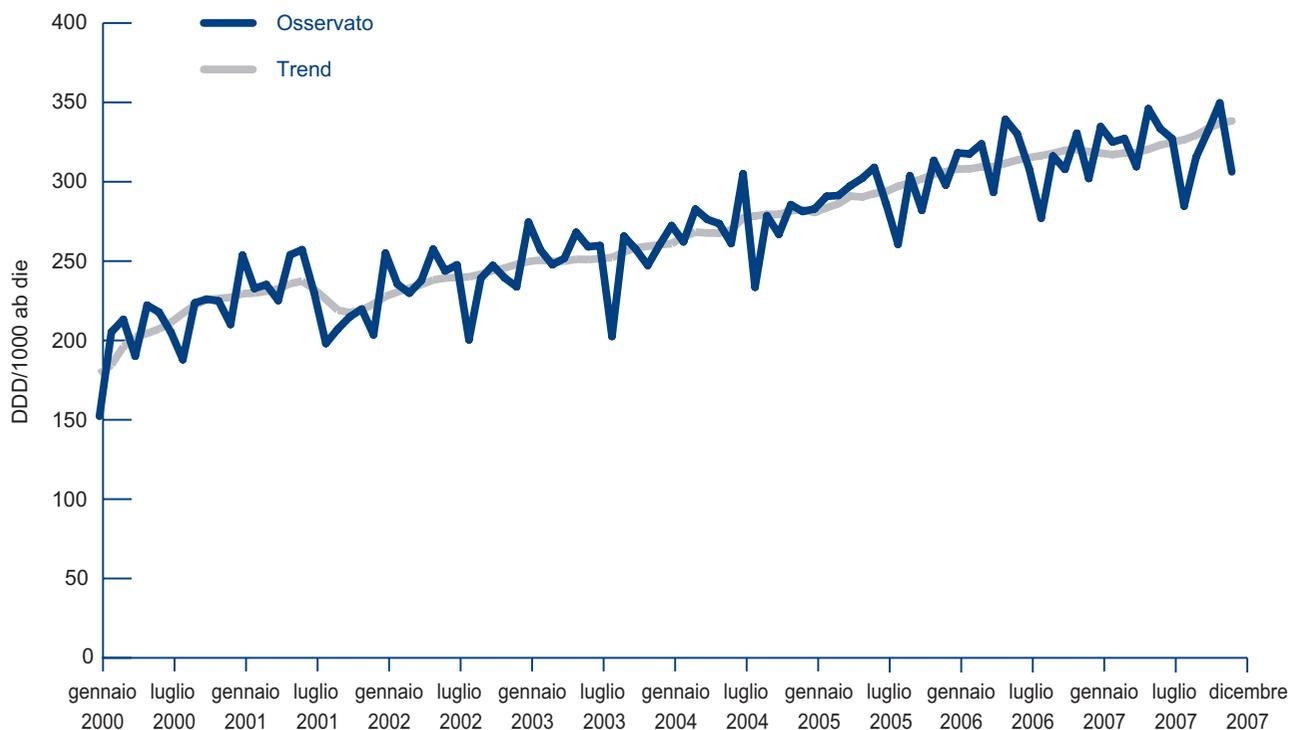
La standardizzazione dei dati di prescrizione in DDD/1000 ab/die consente il confronto tra realtà territoriali e/o periodi di tempo molto differenti (10). Ciò permette anche di ottenere una stima, se pur grossolana, dell'esposizione ad un determinato farmaco in una popolazione. In realtà tali conoscenze epidemiologiche sono valide solo se riferite a farmaci impiegati continuamente, ad un solo dosaggio e per un'unica indicazione terapeutica (ad esempio antipertensivi, insulina, contraccettivi orali).

Nell'adottare la metodologia delle DDD, è sempre buona norma servirsi della lista ufficiale delle DDD, solo in questo modo è possibile fare confronti tra ospedali, città e stati diversi. Tale lista è pubblicata dal *WHO Collaborative Centre for Drug Statistics and Methodology*, mentre per il mercato italiano la fonte dei dati è rappresentata dal DURG- Italia (*Drug Utilisation Research Group*).

LA DDD DEL CANDESARTAN NEL TRATTAMENTO DI PAZIENTI CON IPERTENSIONE

E' stato già sottolineato come, tra le patologie a carico del sistema cardiovascolare, l'ipertensione rappresenti la patologia più comune e diffusa. Nonostante i grandi sforzi

Tabella 4 - Farmaci per l'ipertensione e lo scompenso, andamento temporale del consumo territoriale di classe A-SSN (2000-2007)



Fonte: OSMED, Osservatorio Nazionale sull'Impiego di Medicinali, AIFA, 2008.

profusi nella diagnostica e cura dell'ipertensione, questa patologia rimane, infatti, in tutto il mondo, una delle principali cause di morbilità e mortalità cardiovascolare (11). Dal momento che la relazione tra rischio cardiovascolare e ipertensione arteriosa è continuo, l'obiettivo della terapia antipertensiva è di riportare la pressione arteriosa a livelli normali od ottimali.

Il processo di identificazione del farmaco appropriato da impiegare nel trattamento dell'ipertensione deve quindi far convergere sia gli aspetti relativi all'efficacia antipertensiva, sia quelli inerenti la spesa indotta a carico del SSN.

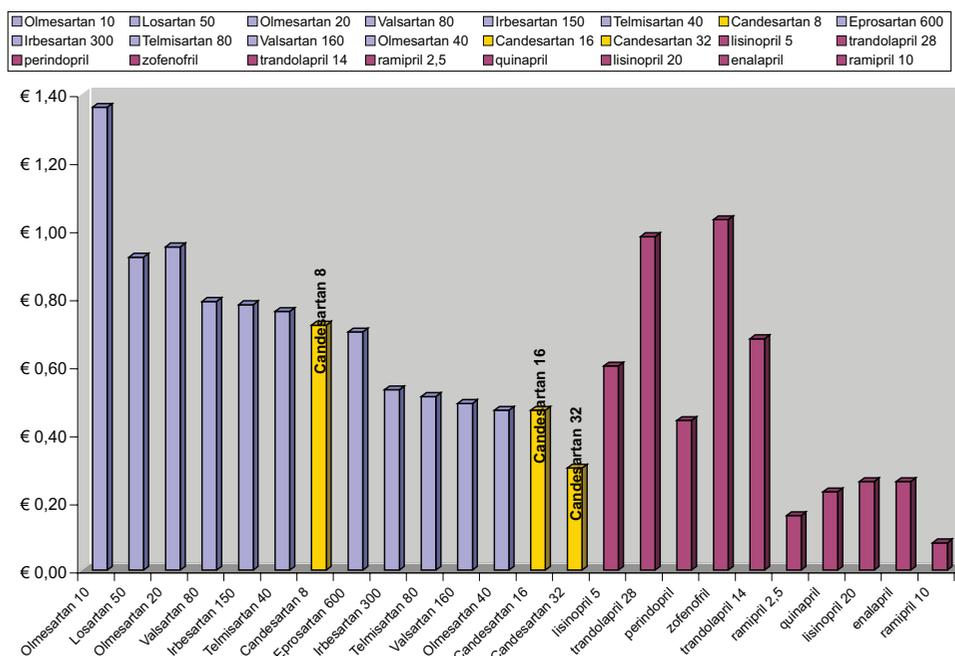
Se analizziamo lo scenario nazionale riguardante il consumo dei farmaci, come detto all'inizio di questo lavoro, notiamo che questo è ampiamente dominato dai farmaci per il sistema cardiovascolare, che da soli coprono circa il 37% del consumo farmaceutico complessivo.

L'andamento delle quantità prescritte nel periodo 2000-2007 continua ad avere un trend in aumento (8). In particolare l'andamento delle DDD/1000 abitanti/die nello stesso intervallo di tempo mostra un trend in evidente crescita per i farmaci per l'ipertensione e lo scompenso (**Tabella 4**).

Nella **Tabella 5** vengono confrontati i costi delle DDD (aggiornate al marzo 2008, con dati provenienti dal WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology) [www.whocc.no/actddd] degli ACE inibitori e degli antagonisti dell'angiotensina II: sull'asse delle ascisse sono riportati i principi attivi appartenenti alle due classi, mentre sull'asse delle ordinate sono indicati i costi delle DDD.

A fronte di un costo medio delle DDD degli antagonisti dei recettori dell'angiotensina II (DDD media € 0,70) ragionevolmente superiore a quello degli ACE inibitori (DDD media € 0,47), con uno scostamento pari quindi a € 0,23, il Candesartan risulta posizionarsi in una favorevole posizione dopo il ramipril, il quinapril e l'enalapril.

Tabella 5 - Confronto fra gli antagonisti dei recettori dell'angiotensina II (sartani) e gli ACE inibitori in termini di costo DDD*



*DDD aggiornate e prezzi aggiornati al 1 marzo 2008

Fonte: Elaborazione SAVE da WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology

In particolare, all'interno della stessa classe farmacoterapeutica degli antagonisti dei recettori dell'angiotensina II, un'analisi approfondita dei dati (**Tabella 6**) rivela che il Candesartan 32 mg presenta il più basso costo delle DDD tra i sartani (€ 0,30), seguito dal candersartan 16 mg (€ 0,47), mentre il Candesartan 8 mg rappresenta circa la DDD media con un costo pari a € 0,72.

Da questi dati si evince, quindi, il favorevole rapporto costo per DDD di alcuni antagonisti dei recettori della angiotensina II e in particolare del Candesartan; la scelta Candesaran si può pertanto configurare in termini economici come una scelta vantaggiosa rispetto all'uso di alcuni ACE inibitori. Tra i sartani, inoltre, il Candesartan si distingue come strategia farmacologica più conveniente, evidenziando il 32 mg ed il 16 mg i relativi costi per DDD più bassi. Tale strategia farmacologica appare un investimento sanitario ragionevole che potrebbe candidarsi come scelta di priorità all'allocazione di risorse nell'ambito del nostro Sistema Sanitario Nazionale.

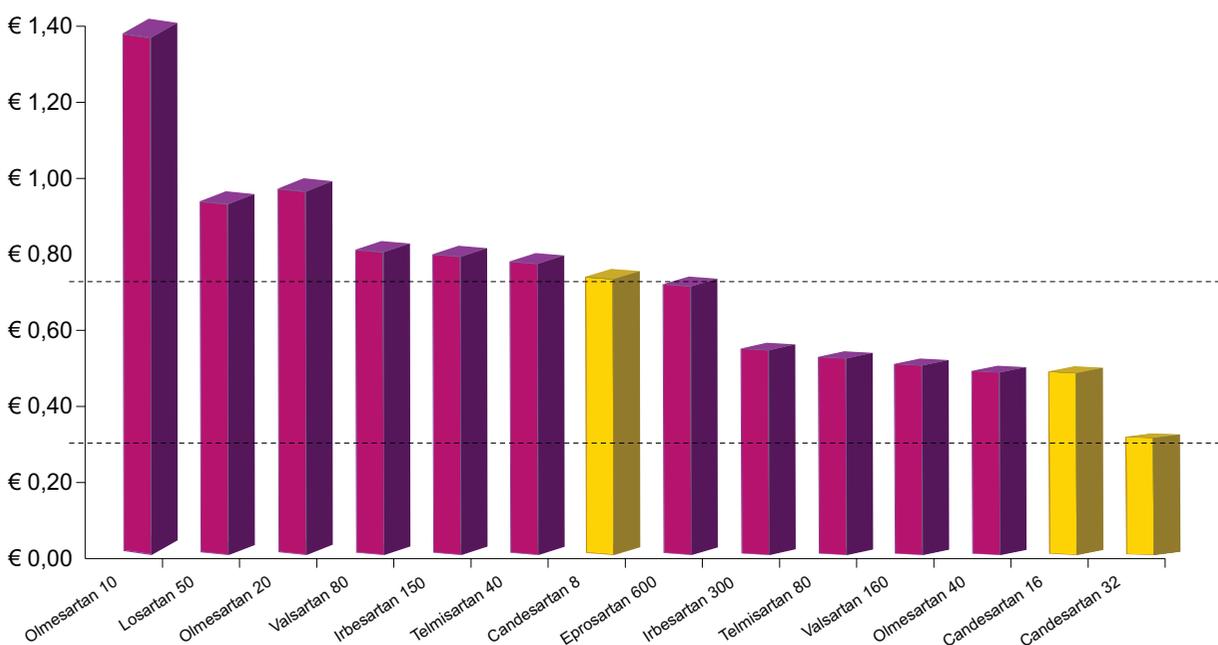
CONCLUSIONI

L'ipertensione e le sue complicanze rappresentano un rilevante problema di sanità pubblica, dovuto al fatto che l'aumentata aspettativa di vita e sopravvivenza dei pazienti cardiopatici rispetto al passato contribuiscono ad incrementarne l'incidenza e la prevalenza, con un conseguente incremento del suo peso sanitario ed economico.

L'analisi dei consumi, espressi in DDD, mostra che in Italia nel 2007, in un panorama globalmente dominato dai farmaci del sistema cardiovascolare (circa il 37% del consumo complessivo), gli antagonisti specifici dei recettori dell'angiotensina II, e in particolare il Candesartan, rappresentino una valida alternativa non solo in termini di efficacia, ma anche in termini economici, all'utilizzo di alcuni ACE inibitori nel trattamento dell'ipertensione.

Un'analisi approfondita dei dati, riferiti al 2007, rivela, inoltre, che il Candesartan 32

Tabella 6 - Antagonisti dei recettori dell'angiotensina II (sartani), costo delle DDD*/die



*DDD aggiornate e prezzi aggiornati al 1 marzo 2008

Fonte: Elaborazione SAVE da WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology

mg presenta il più basso costo delle DDD tra i sartani (€ 0,30), seguito dal Candersartan 16 mg (€ 0,47), mentre il Candesartan 8 mg rappresenta circa la DDD media con un costo pari a € 0,72. In base a quanto detto finora, risulta manifesto come tale strategia farmacologica, mostrando un buon rapporto di costo per DDD, appare un investimento sanitario ragionevole che potrebbe candidarsi come scelta di priorità all'allocazione di risorse nell'ambito del nostro Sistema Sanitario Nazionale. L'importanza economica del trattamento con Candesartan dei pazienti affetti da ipertensione risulta ancora più evidente se si tiene in considerazione il fatto che l'ipertensione è una patologia estremamente diffusa, i cui costi sono sostenuti prevalentemente dal SSN.

BIBLIOGRAFIA

1. Agabiti-Rosei E, Giovannini E, Mancia G, Novo S et al. Ipertensione arteriosa e patologia cardiaca. Linee guida diagnostico-terapeutiche a cura della Commissione congiunta ANMCO-SIC-SIIA. *G Ital Cardiol* 1999; 29: 341-356
2. Marzari C, Maggi S, Manzato E, Destro C, Noale M, Bianchi D, Minicuci N, Farchi G, Baldereschi M, Di Carlo A, Crepaldi G : Depressive symptoms and development of coronary heart disease events: the Italian Longitudinal Study on Aging (ILSA). *Journal of Gerontology* 2005,60A,85-92
3. EUROASPIRE I and II Group; European Action on Secondary Prevention by Intervention to Reduce Events. Clinical reality of coronary prevention guidelines: a comparison of EUROASPIRE I and II in nine countries. EUROASPIRE I and II Group. European Action on Secondary Prevention by Intervention to Reduce Events. *Lancet* 2001; **357**: 995-1001.
4. Mancia G. Total cardiovascular risk: a new treatment concept. *Journal of Hypertension* 2006; 24 (suppl) 2: 17-S24
5. Mancia G, Volpe R, Boros S; Ilardi M, Giannattasio C. Cardiovascular risk profile and blood pressure control in italian hypertensive patients under specialist care" *J of Hypertension* 2004; 22 (1) :51-57
6. Wolf-Mayer K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Hense HW, Joffres M, Kautarinen M, Poulter N, Primatesta P, Rodriguez-Artalejo F, Stegmayr B, Thamm M, Tuomilhto J, Vanuzzo D, Vescio F. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada and the United States. *JAMA* 2003; 289: 2363-2369.
7. Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KK. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA*. 1996;275:1557-1562
8. OSMED, L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale 2007, AIFA, 2008
9. Berry C et al. Review article. Economics of chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2:283-91, 2000
10. Vaccheri Montanaro, Il metodo della dose definite giornaliera (DDD) per valutare il consumo dei farmaci. *Farmeconomia* 1995, 3: 16-22
11. Ezzati M. et all., Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet* 2002; 360: 1347-1360
12. Food and Drug Administration US. www.whocc.no/actddd