

Terapia farmacologica dello scompenso cardiaco cronico nell'anziano

Gastone Sabbadini, Andrea Di Lenarda, Marco Metra*, Savina Nodari*, Michele Moretti, Loretta Brentana*, Livio Dei Cas*, Gianfranco Sinagra

Struttura Complessa di Cardiologia, Dipartimento di Scienze Cliniche, Morfologiche e Tecnologiche, Università degli Studi, Trieste, *Struttura Complessa di Cardiologia, Università degli Studi, Brescia

Key words:
Elderly; Heart failure;
Therapy.

In the last years, the treatment of heart failure has radically changed, as did the knowledge of this complex and heterogeneous clinical syndrome. The comprehension of the pathophysiologic mechanisms involved in the progression of this disease highlighted the central role of various neurohormonal mechanisms. Antagonism of these systems was demonstrated to be the only strategy which favorably modifies the natural history of heart failure. However, the evolution and updating of guidelines of heart failure treatment should be considered as the first step in the development of strategies aimed at extending these principles to the "real world" and in particular to elderly patients, who are different from patients typically enrolled in heart failure trials. In spite of the relative lack of data on the efficacy of evidence-based treatment in daily clinical practice, the recommendations of heart failure guidelines should also be applied to elderly patients. However, it has to be taken into account the specificity of elderly patients, because of the presence of frequent comorbidities, contraindications, drug intolerance, and potential pharmacologic interactions. The inappropriate prescription, dosage and follow-up in patients treated with digitalis and spironolactone may be associated with a high rate of serious adverse events. Otherwise, in spite of the large amount of evidence about their efficacy, ACE-inhibitors and beta-blockers are largely underprescribed. Low-starting dosages and gradual up-titration may guarantee a good tolerability and long-term efficacy of these drugs also in elderly patients.

Diagnosis and treatment of diastolic heart failure remain an unsolved issue. Further researches are needed on the efficacy of treatments in this clinical setting and, in particular, to define simple and reliable diagnostic indexes in elderly patients with preserved systolic function.

Finally, the development of new multidisciplinary and effective models for the management of the ever-growing number of patients with heart failure is of utmost urgency.

(Ital Heart J 2004; 5 (Suppl 10): 37S-51S)

© 2004 CEPI Srl

Per la corrispondenza:

Dr. Andrea Di Lenarda

Struttura Complessa
di Cardiologia
Azienda Ospedaliero-
Universitaria
"Ospedali Riuniti"
Strada di Fiume, 447
34100 Trieste
E-mail: dilenar@univ.ts.it

Introduzione

Lo scompenso cardiaco cronico (SCC), via finale che accomuna la storia naturale di molte cardiopatie, rappresenta attualmente una vera e propria emergenza sanitaria in ragione della sua diffusione di tipo epidemico, della persistente severità della prognosi e degli elevatissimi costi di cura ad esso associati¹.

Il progressivo invecchiamento di popolazione ed i crescenti tassi di prevalenza dello SCC con l'avanzare dell'età fanno sì che la maggior parte dei pazienti affetti dalla sindrome sia attualmente rappresentata da anziani^{2,3}. L'incremento correlato all'età del rischio di sviluppare un quadro di SCC è essenzialmente riconducibile al maggior grado di morbilità cardiovascolare degli anziani, sebbene anche le modificazioni "fisiologiche" che nel corso dell'invecchiamento si verificano a carico di cuore e vasi

possono contribuire al manifestarsi di questa sindrome clinica⁴.

Da un punto di vista terapeutico, il problema rappresentato dagli anziani con SCC è frutto non solo dell'oggettiva difficoltà di dover gestire soggetti che, per molteplici ragioni, appaiono intrinsecamente più complessi e fragili rispetto a quelli di più giovane età, ma anche del fatto che l'evidenza clinica su cui si basano le linee guida per il trattamento della sindrome è maturata nell'ambito di trial condotti essenzialmente su popolazioni di età media < 65 anni. In realtà, benché questi studi non abbiano generalmente posto limiti per quanto riguarda l'età massima dei pazienti arruolabili, l'utilizzo pressoché costante di alcuni criteri di inclusione (ad esempio una ridotta frazione di eiezione ventricolare sinistra) e di esclusione (ad esempio la presenza di comorbilità maggiori), ha di fatto impedito il reclutamento della maggior parte dei sog-

getti con età > 65 anni⁵. Ne deriva che i pazienti arruolati nei trial differiscono significativamente da quelli incontrati nella pratica clinica; questi ultimi hanno un'età media più avanzata, appartengono più frequentemente al sesso femminile, esibiscono una migliore funzione sistolica ventricolare sinistra ed una peggiore classe funzionale, sono affetti da un superiore grado di comorbidità⁶.

Considerando che lo SCC è prevalentemente una patologia dell'età avanzata, le problematiche terapeutiche che riguardano l'anziano sono, più in generale, quelle del "tipico" paziente con SCC. La sostanziale mancanza di evidenze dirette e, conseguentemente, di raccomandazioni specifiche relative ai soggetti di età > 65 anni è sicuramente una delle ragioni per cui l'impatto a livello di popolazione delle nuove terapie farmacologiche per lo SCC è stato inferiore alle attese⁷⁻¹¹.

L'evidenza clinica dei trial farmacologici

L'attuale evidenza clinica sul trattamento farmacologico dello SCC deriva da trial che hanno arruolato quasi esclusivamente pazienti con disfunzione sistolica ventricolare sinistra e, pertanto, essa appare sostanzialmente riferibile solo a tale modello fisiopatologico di cardiopatia scompensata. Per quanto riguarda l'anziano, i dati disponibili sull'efficacia clinica e la sicurezza di impiego delle varie classi di farmaci sono, nella maggior parte dei casi, il frutto di analisi condotte per sottogruppi di età.

ACE-inibitori. Gli ACE-inibitori rappresentano uno dei cardini del trattamento farmacologico dello SCC per la loro documentata capacità di rallentare il rimodellamento strutturale e il deterioramento funzionale del ventricolo sinistro, di migliorare il quadro clinico- emodinamico e, soprattutto, di ridurre il rischio di ospedalizzazione e di morte (Tab. I)¹²⁻¹⁷. Le valutazioni di tipo metanalitico dei risultati dei trial condotti con questa classe di farmaci non hanno evidenziato significative differenze di efficacia e sicurezza in funzione dell'età dei pazienti, anche se l'entità del beneficio è apparso meno evidente nell'ambito degli ultrasettantacinquenni^{18,19}.

Nonostante l'ACE-inibizione sia indicata in tutti i pazienti con disfunzione sistolica ventricolare sinistra, indipendentemente dall'età, è tuttavia innegabile che gli anziani possono più spesso presentare controindicazioni assolute a questa forma di trattamento (insufficienza renale severa, stenosi dell'arteria renale) o manifestare effetti collaterali di rilievo nel corso dello stesso (peggioramento della funzione renale, squilibri elettrolitici, marcata risposta ipotensiva). È pertanto necessario che la titolazione dell'ACE-inibitore sia effettuata con particolare scrupolo in questi pazienti, partendo da bassi dosaggi che vanno raddoppiati ad intervalli di 2 settimane sino a raggiungere quelli dimostratisi effi-

Tabella I. Trial con farmaci ACE-inibitori nello scompenso cardiaco.

Trial (farmaco vs placebo)	N. pazienti	Eziologia SCC	Età (anni)	Classe NYHA	FEVS (%)	Follow-up (mesi)	Ricoveri SCC (RR, %)	Morti		
								Totali	SCR	Improvvisi
CONSENSUS I ¹² , 1987 (enalapril)	253	Mista	70	IV	NV	6	NV	↓ 27 p = 0.003	↓ 50 p < 0.001	- p = NS
SOLVD-T ¹³ , 1991 (enalapril)	2569	Mista	61	II-III	≤ 35	41	↓ 26 p < 0.0001	↓ 16 p = 0.0036	↓ 22 p = 0.0045	↓ 10 p = NS
SOLVD-P ¹⁴ , 1992 (enalapril)	4228	Mista	59	I-II	≤ 35	37	↓ 44 p < 0.001	↓ 8 p = NS	↓ 21 p = NS	↓ 7 p = NS
SAVE ¹⁵ , 1992 (captopril)	2231	Ischemica*	59	I	≤ 40	42	↓ 22 p = 0.019	↓ 19 p = 0.019	↓ 36 p = 0.032	- p = NS
AIRE ¹⁶ , 1993 (ramipril)	2006	Ischemica*	65	II-III	NV	15	NV	↓ 27 p = 0.002	NV	NV
TRACE ¹⁷ , 1995 (trandolapril)	1749	Ischemica*	67	I-IV	≤ 35	24	NV	↓ 22 p = 0.001	↓ 25 p = NS	↓ 24 p = 0.03

FEVS = frazione di eiezione ventricolare sinistra; NV = non valutato; RR = rischio relativo; SCC = scompenso cardiaco cronico; SCR = scompenso cardiaco refrattario. * recente infarto miocardico; ↓ diminuzione; - invariato.

caci nei trial (Tab. II). Nei casi in cui non è possibile raggiungere le dosi "target", il trattamento va comunque proseguito utilizzando come dosi di mantenimento quelle massime tollerate, dal momento che anch'esse si sono dimostrate in grado di produrre un beneficio clinico²⁰.

Per facilitare la compliance, spesso ridotta, dei pazienti anziani, può essere vantaggioso fare ricorso ad un agente somministrabile in dose unica giornaliera. Una riduzione del dosaggio della concomitante terapia diuretica può aumentare la tollerabilità dell'ACE-inibitore e consentire il raggiungimento di una dose adeguata di farmaco, contribuendo a prevenire o limitare gli effetti indesiderati. Particolarmente durante la fase di titolazione, sono richiesti frequenti controlli della pressione arteriosa, della funzione renale e degli elettroliti plasmatici. Lievi aumenti della creatinemia o della potassiemia generalmente non richiedono l'interruzione del trattamento ma obbligano ad una più attenta sorveglianza di questi parametri nel corso del follow-up.

Nei casi che esibiscono un significativo e persistente peggioramento della funzione renale, è necessario sospendere l'ACE-inibitore e sostituirlo con un antagonista recettoriale dell'angiotensina II. Una quota non trascurabile di pazienti trattati con ACE-inibitori può presentare tosse, rash cutanei od alterazioni del gusto, ma non c'è evidenza che questi effetti collaterali compaiano più frequentemente in quelli anziani; comunque, anche in questi casi l'alternativa è rappresentata dagli antagonisti recettoriali dell'angiotensina II.

Antagonisti recettoriali dell'angiotensina II e dell'aldosterone. Per quanto riguarda gli antagonisti recettoriali dell'angiotensina II, il loro ruolo nel trattamento dello SCC non appare ancora chiarito in modo del tutto definitivo. Allo stato attuale, l'evidenza complessivamente emersa dai singoli trial (Tab. III)²¹⁻²⁷ e da valutazioni condotte su base metanalitica^{28,29} suggerisce che questi farmaci, pur dimostrandosi efficaci sui maggiori endpoint clinici, non sembrano fornire vantaggi significativi rispetto agli ACE-inibitori. Nello scenario clinico del paziente con infarto miocardico recente e scompenso cardiaco è stata dimostrata la non inferiorità del valsartan nei confronti del captopril²⁵,

Tabella II. Dosi degli ACE-inibitori nello scompenso cardiaco.

Farmaco	Dosi iniziali (mg/die)	Dosi target (mg/die)
Captopril	6.25 × 3	50 × 3
Enalapril	2.5 × 2	10-20 × 2
Lisinopril	2.5-5	20-40
Ramipril	1.25-2.5	10
Quinapril	10 × 2	40 × 2
Fosinopril	5-10	20 × 2
Perindopril	2	8
Zofenopril	7.5	30
Trandolapril	0.5	4

Tabella III. Trial con farmaci antagonisti recettoriali dell'angiotensina II e dell'aldosterone nello scompenso cardiaco.

Trial (farmaco vs placebo)	N. pazienti	Eziologia SCC	Età (anni)	Classe NYHA	FEVS (%)	Follow-up (mesi)	Ricoveri SCC (RR, %)	Morti	
								Totali	SCR
RALES ²¹ , 1999 (spironolattone)	1663	Mista	65	IIIb-IV	≤ 35	24	↓ 35 p < 0.001 NV	↓ 36 p < 0.001 NV	↓ 29 p = 0.02
ELITE II ²² , 2000 (losartan*)	3152	Mista	71	II-IV	≤ 40	18	↓ 27 p = 0.00001	NV	p = NS
Val-HeFT ²³ , 2001 (valsartan)	5010	Mista	63	II-IV	≤ 40	23	↓ 27 p = 0.00001	NV	p = NS
OPTIMAAL ²⁴ , 2002 (losartan*)	5477	Ischemica [§]	67	§§	≤ 35	32	↓ 27 p = NS NV	NV	p = NS
VALIANT ²⁵ , 2003 (valsartan**)	14 808	Ischemica [§]	65	§§	≤ 35	25	↓ 23 p < 0.0001 NV	↓ 23 p < 0.0001 NV	↓ 21 p = 0.00001
CHARM ²⁶ , 2003 (candesartan)	7601	Mista	66	II-IV	≤ 40	38	↓ 23 p < 0.0001 NV	↓ 23 p < 0.0001 NV	↓ 21 p = 0.00001
EPHESUS ²⁷ , 2003 (eplerenone)	6632	Ischemica [§]	64	I-IV	↓ -	16	↓ 15 p = 0.008	↓ 15 p = 0.008	↓ 21 p = 0.03

FEVS = frazione di eiezione ventricolare sinistra; NV = non valutato; RR = rischio relativo; SCC = scompenso cardiaco cronico; SCR = scompenso cardiaco refrattario. * vs captopril, ** vs valsartan e vs valsartan + captopril; § recente infarto miocardico; §§ classe Killip (1-4); §§§ per cause cardiovascolari; ↓ diminuzione; - invariato.

mentre è stato ipotizzato che il basso dosaggio del losartan possa spiegare almeno in parte la sua minore efficacia nei confronti del captopril^{24,30}.

Infine, l'impiego combinato di ACE-inibitori ed antagonisti recettoriali dell'angiotensina II, limitatamente ai pazienti più sintomatici con scompenso cardiaco cronico, è risultato efficace nel ridurre la mortalità cardiovascolare e le ospedalizzazioni per scompenso cardiaco nei confronti della terapia con soli ACE-inibitori, anche in associazione a dosi ottimizzate di ACE-inibitori ed ai betabloccanti³¹ a differenza di quanto suggerito dai risultati precedentemente pubblicati dello studio Val-HeFT²³.

Gli antagonisti recettoriali dell'angiotensina II, pur essendo in genere meglio tollerati degli ACE-inibitori, possono anch'essi produrre effetti collaterali quali un peggioramento della funzione renale, iperpotassiemia ed ipotensione, in particolare con l'impiego combinato di queste due classi di farmaci. Inoltre, gli effetti collaterali sembrano più frequenti nel paziente con infarto miocardico e scompenso cardiaco, in particolare nei casi trattati contemporaneamente in fase acuta con le due classi di farmaci²⁵. Nei pazienti già intolleranti agli ACE-inibitori, la frequenza dei principali effetti collaterali (ipotensione, peggioramento dell'insufficienza renale ed ipopotassiemia), una volta intrapresa una terapia con inibitori dell'angiotensina II, è di 2-4 volte superiore, pur risultando la grande maggioranza dei pazienti tolleranti alla terapia³². Ugualmente, sono stati segnalati solo rari casi di angioedema, anche tra i pazienti che avevano già manifestato questa complicanza con gli ACE-inibitori³².

Considerato che alcuni trial con antagonisti recettoriali dell'angiotensina II^{22,26} hanno arruolato un numero consistente di anziani (Tab. III), i dati di efficacia e sicurezza di questi farmaci vanno riferiti anche a questo sottogruppo di pazienti. In conclusione, gli ACE-inibitori rimangono la terapia di prima scelta nei pazienti con SCC. Nella maggioranza dei pazienti che presentano controindicazioni o che sono intolleranti a tali farmaci, gli antagonisti recettoriali dell'angiotensina II rappresentano un'validata opzione alternativa, così come, nei casi più sintomatici, l'associazione con ACE-inibitori e betabloccanti si è dimostrata efficace nel ridurre gli eventi cardiovascolari e quelli legati alla progressione dello scompenso cardiaco³².

Per quanto riguarda gli antagonisti recettoriali dell'aldosterone, l'aggiunta dello spironolattone alla terapia con ACE-inibitori, diuretici e digitale si è dimostrata in grado di ridurre significativamente la mortalità dei pazienti con SCC severo, inclusi quelli anziani²¹. Più recentemente, seppur in un differente setting clinico quale quello della disfunzione ventricolare sinistra sintomatica o meno conseguente ad infarto miocardico acuto, anche l'impiego dell'eplerenone è risultato associato ad un significativo beneficio di mortalità²⁷ (Tab. III).

I pazienti anziani possono più frequentemente presentare controindicazioni all'impiego di antagonisti re-

cettoriali dell'aldosterone quali, in particolare, un significativo aumento della creatininemia (> 2.5 mg%) o della potassiemia (> 5.0 mEq/l). Quest'ultimo effetto è particolarmente frequente e minaccioso nei pazienti anziani con diabete ed insufficienza renale, in cui sono state documentate alcune iperkaliemie fatali³³. È pertanto necessario valutare preliminarmente e con cura in questi soggetti la sicurezza e le indicazioni a tale forma di terapia e, se avviata, impostare un rigoroso follow-up con controllo della funzione renale e degli elettroliti plasmatici entro le prime 2 settimane e successivamente con regolarità al fine di minimizzare il rischio di complicanze³⁴.

Betabloccanti. Accanto ai farmaci inibitori dell'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, i betabloccanti rappresentano l'unica altra strategia farmacologica che si sia dimostrata in grado di contrastare efficacemente la progressione della malattia cardiaca e di migliorare l'outcome clinico in un ampio spettro di pazienti con SCC (Tab. IV)³⁵⁻⁴⁰.

Sebbene i soggetti arruolati nei trial condotti con questi farmaci avessero un'età media compresa tra 60 e 65 anni e solo una quota minoritaria di essi fosse rappresentata da ultrasettantacinquenni⁴¹, le analisi per sottogruppi sembrano indicare che l'entità del beneficio ed il grado di tollerabilità sono sostanzialmente indipendenti dall'età^{42,43}. Pertanto, anche nell'anziano i betabloccanti costituiscono una componente fondamentale della terapia convenzionale dello SCC sintomatico stabile.

Al pari di quanto detto a proposito degli ACE-inibitori, non vi è dubbio che le controindicazioni assolute e la ridotta tolleranza al trattamento con betabloccanti sono di più frequente riscontro nei soggetti di età avanzata^{44,45}. Tuttavia, se la selezione dei pazienti è appropriata e la somministrazione di questi farmaci viene effettuata rispettando un consolidato schema di titolazione dei dosaggi (Tab. V), una percentuale considerevole di anziani può ricevere tale forma di terapia e trarne beneficio clinico. Come per gli ACE-inibitori, anche in questo caso l'obiettivo è il raggiungimento delle dosi impiegate nei trial o, in subordine, quelle massime tollerate dal momento che anch'esse possono risultare efficaci⁴⁶. L'utilizzo di dosaggi non massimali può talora risultare il giusto compromesso tra l'obiettivo di garantire la massima efficacia in termini di sopravvivenza e quello di non incidere negativamente su morbilità e qualità di vita⁴⁷.

La terapia betabloccante dovrebbe essere avviata nei pazienti già in trattamento con ACE-inibitori e diuretici e che non esibiscono sintomi e segni di significativa ritenzione idrica o di ipoperfusione d'organo. Oltre allo SCC in fase di instabilità clinico-ematica con necessità di terapia inotropica e/o vasodilatatrice per via endovenosa, lo spettro delle controindicazioni assolute al trattamento betabloccante include anche l'asma bronchiale con necessità di terapia broncodilatatrice, la ma-

Tabella IV. Trial con farmaci betabloccanti nello scompenso cardiaco

Trial (farmaco vs placebo)	N. pazienti	Eziologia SCC	Età (anni)	Classe NYHA	FEVS (%)	Follow-up (mesi)	Ricoveri SCC (RR, %)	Morti	
								Totali	SCR
US Carvedilol ³⁵ , 1996 (carvedilolo)	1094	Mista	58	II-III	≤ 35	6	↓ 27*** p = 0.036	↓ 65 p < 0.001	↓ p = NN
CIBIS-II ³⁶ , 1999 (bisoprololo)	2647	Mista	61	III	≤ 35	16	↓ 20 [§] p = 0.0006	↓ 34 p < 0.0001	↓ 26 p = NS
MERIT-HF ³⁷ , 1999 (metoprololo)	3991	Mista	64	II-III	≤ 40	12	NV	↓ 35	↓ 41 p = 0.0011
COPERNICUS ³⁸ , 2001 (carvedilolo)	2289	Mista	70 (32%) 63	III-IV	< 25	21	↓ 24 ^{§§} p < 0.001	↓ 35 p < 0.00014	↓ 26 p = 0.0002 NV
CAPRICORN ³⁹ , 2001 (carvedilolo)	1959	Ischemica**	75 (25%) 63	I-II	≤ 40	16	↓ 14 ^{§§§} p = NS	↓ 23 p = 0.031	↓ 40 p = NS
COMET ⁴⁰ , 2003 (carvedilolo*)	3029	Mista	62 70 (24%)	II-IV	≤ 35	58	↓ 3 ^{§§§} p = NS	↓ 17 p = 0.0017	↓ 19 p = 0.021

FEVS = frazione di eiezione ventricolare sinistra; NN = non noto; NV = non valutato; RR = rischio relativo; SCC = scompenso cardiaco cronico; SCR = scompenso cardiaco refrattario. * vs metoprololo; ** recente infarto miocardico; *** per cause cardiovascolari; § totali; §§ totali + morti totali; §§§ per SCC; ↓ diminuzione.

Tabella V. Dosi dei betabloccanti nello scompenso cardiaco.

Farmaco	Dosi iniziali (mg/die)	Dosi target (mg/die)
Metoprololo tartrato	5 × 2	50 × 2/50 × 3
Bisoprololo	1.25	10
Carvedilolo	3.125 × 2/6.25 × 2	25 × 2/50 × 2*

* 25 mg × 2 nei pazienti con peso ≤ 85 kg; 50 mg × 2 nei pazienti con peso > 85 kg.

lattia polmonare ostruttiva cronica caratterizzata da un volume espiratorio forzato < 50%, il blocco atrioventricolare di II-III grado, la bradicardia sintomatica o severa (frequenza cardiaca < 50 b/min), l'ipotensione sintomatica o severa (pressione arteriosa sistolica < 90 mmHg). I betabloccanti dovrebbero essere usati con cautela in pazienti con frequenza cardiaca < 60 b/min o pressione arteriosa sistolica < 100 mmHg, con diabete mellito non adeguatamente controllato, con severa malattia vascolare periferica, con moderata o severa epatopatia. Giova sottolineare che la presenza di malattie bronchiali non associate a severa ostruzione delle vie aeree non rappresenta una controindicazione al trattamento betabloccante e che, nonostante i potenziali effetti avversi metabolici, i betabloccanti si sono dimostrati in grado di fornire un beneficio clinico anche nei pazienti diabetici.

Soprattutto nell'anziano, l'inizio del trattamento può associarsi ad un transitorio peggioramento del quadro di SCC in relazione all'effetto inotropo negativo di questa classe di farmaci. Nei casi più lievi non si rende necessario alcun provvedimento o può essere sufficiente un modesto e transitorio incremento della terapia diuretica, mentre in quelli più severi può essere indicato ridurre la dose del betabloccante o sospendere la somministrazione. Particolarmente all'inizio della terapia e durante la fase di "up-titration", i pazienti possono sviluppare bradicardia, ipotensione o ritenzione idrica e perciò è necessario uno stretto monitoraggio clinico. In caso di bradicardia od ipotensione, è raccomandabile come primo provvedimento ridurre o sospendere eventuali farmaci concomitanti che rallentano la frequenza cardiaca (digitale, amiodarone) o riducono la pressione arteriosa (ACE-inibitore, diuretico). Se necessario, il dosaggio del betabloccante può essere temporaneamente ridotto od il farmaco può essere sospeso fino a quando il quadro si è risolto, ma in seguito il paziente va nuovamente preso in considerazione nell'ottica di reintrodurre la terapia⁴⁸.

L'efficacia clinica è stata dimostrata dal carvedilolo, betabloccante non selettivo con attività alfa-bloccante ed alcune proprietà ancillari, e dal metoprololo succinato (formulazione ritardo) e bisoprololo, farmaci cardioselettivi. Lo studio COMET⁴⁰ ha dimostrato convincentemente la maggiore efficacia del carvedilolo rispetto al metoprololo tartrato (formulazione a rilascio immediato) sull'endpoint mortalità. Sulla base di questo studio,

il carvedilolo va quindi considerato la prima scelta all'interno della classe dei betabloccanti. Tuttavia, in pazienti anziani con significativa broncopneumopatia cronica ostruttiva o tendenza all'ipotensione, un trattamento con un betabloccante cardioselettivo, senza attività di vasodilatazione potrebbe garantire una migliore tollerabilità. Inoltre, la lunga emivita del bisoprololo o del metoprololo succinato (non ancora disponibile in Italia) potrebbe in alcuni casi favorire una migliore aderenza del paziente, garantendo nello stesso tempo l'efficacia del trattamento in monosomministrazione.

Recentemente è stato portato a termine lo studio BRING-UP2⁴⁹ che aveva l'obiettivo di implementare l'utilizzo della terapia con carvedilolo nel paziente anziano (> 70 anni) con scompenso cardiaco attraverso la diffusione delle linee guida sulla terapia betabloccante ed una capillare attività informativa e di consulenza per i cardiologi di tutte le regioni italiane. Dei 1518 pazienti arruolati in più di 90 centri italiani dal marzo 2001 al gennaio 2002, il 33% era già in trattamento betabloccante, mentre il 31% l'aveva iniziato durante lo studio. Tra i pazienti senza controindicazioni al trattamento, ben il 76% è stato posto in terapia con carvedilolo. La controindicazione più frequente è risultata la presenza di una broncopneumopatia cronica ostruttiva severa (58%), seguita dalla presenza di bradicardia o turbe della conduzione atrioventricolare (20%) o severo impegno emodinamico (17%). Il 75% dei pazienti che erano stati posti in terapia con carvedilolo l'avevano proseguito per tutti i 12 mesi dello studio, mentre il 14% l'avevano sospeso, prevalentemente per peggioramento emodinamico o della conduzione atrioventricolare/frequenza cardiaca. Ciò nonostante il 60% della totalità dei casi arruolati era in trattamento alla fine del follow-up. È interessante infine sottolineare, pur con le limitazioni di uno studio non randomizzato, che il trattamento con carvedilolo si è associato ad una riduzione della mortalità senza favorire un aumento dei ricoveri ospedalieri nella sua fase iniziale di titolazione.

Diuretici. Sebbene vengano spesso enfatizzate l'assenza di dimostrazioni dirette su un impatto favorevole dei diuretici sulla storia naturale dei pazienti con SCC e, per contro, la presenza di un'attivazione neuroormonale potenzialmente sfavorevole associata al loro impiego prolungato, merita sottolineare che: 1) la quasi totalità dei pazienti con SCC sintomatico arruolati nei trial con ACE-inibitori e betabloccanti era in concomitante trattamento diuretico e da questo dato non è possibile prescindere qualora si voglia valutare correttamente l'efficacia complessiva di una determinata strategia terapeutica, 2) l'impatto della terapia diuretica sul profilo neuroormonale nei vari stadi dello SCC non è ben definito, 3) non esiste altra classe di farmaci per lo SCC in grado di contrastare così efficacemente il sovraccarico di volume, di alleviare in maniera così vistosa i sintomi e segni di congestione polmonare e periferica ed, in ultima analisi, di migliorare così marcatamente la qualità di vita dei pa-

zienti, 4) non sono disponibili altri agenti farmacologici per lo SCC che possano esibire un rapporto costo/beneficio così favorevole come quello dei diuretici⁵⁰.

Specificatamente negli anziani, questi farmaci vanno impiegati alle più basse dosi efficaci al fine di minimizzare gli effetti collaterali; tuttavia, in quelli che necessitano di un trattamento aggressivo anche dosaggi elevati per via orale od infusiva possono essere ben tollerati⁵¹. Alcuni pazienti con SCC lieve possono essere trattati adeguatamente con piccole dosi di diuretico tiazidico, ma nella maggior parte dei casi si rende necessario l'impiego di un diuretico dell'ansa; dal momento che all'inizio della terapia la diuresi può essere massiva e causare ipotensione, soprattutto nell'anziano è prudente iniziare con bassi dosaggi⁵². I pazienti con SCC severo e marcata ritenzione idrica e quelli con concomitante insufficienza renale possono richiedere alte dosi di diuretico dell'ansa ed, eventualmente, l'aggiunta di metolazone, farmaco simil-tiazidico che agisce a differente livello tubulare⁵³ (Tab. VI).

L'utilizzo ottimale dei diuretici non può prescindere dalla consensuale restrizione dell'apporto di liquidi e sali con la dieta (in particolare < 2-3 g/die di sodio) e dal controllo quotidiano del peso corporeo. L'obiettivo della terapia diuretica è il raggiungimento ed il mantenimento dello stato euvolemico; la dose di farmaco va aggiustata in modo che il peso corporeo del paziente si mantenga entro un'oscillazione di ± 1 kg rispetto a quello ideale (cosiddetto "peso asciutto"). Con un po' di esperienza, anche i pazienti anziani possono nella maggior parte dei casi autogestirsi per la dose di diuretico da assumere giornalmente, in accordo con le fluttuazioni del loro peso corporeo.

I problemi principali legati all'impiego cronico dei diuretici sono le disonie, l'ipotensione e la resistenza alla terapia. Nell'anziano, il rischio di ipopotassiemia è particolarmente aumentato a causa della ridotta massa muscolare e, al pari dell'ipomagnesiemia, può favorire gli effetti tossici della digitale; le concentrazioni plasmatiche di questi elettroliti debbono pertanto essere periodicamente controllate ed eventuali perdite vanno ripristinate attraverso una dieta adeguata o con l'utilizzo di supplementi. L'anziano è anche a maggior rischio di disidratazione ed ipotensione per la minore efficienza dei meccanismi della sete, osmorecettoriali e barorecettoriali; potendo derivarne un peggioramento della perfusione e della funzione renale, è necessario monitorare anche i valori di creatinemia, soprattutto nel corso degli aggiustamenti delle dosi⁵². Nei casi di edema resistente alla terapia diuretica, si può ricorrere al cambio di diuretico o, nei casi più gravi, all'impiego di associazioni o di alte dosi di farmaci⁵⁰.

Digitale. La digitale migliora i sintomi, la capacità funzionale e riduce il rischio di ospedalizzazione per SCC in pazienti già in trattamento con ACE-inibitori e diuretici ma non si è dimostrata efficace sugli endpoint di mortalità⁵⁴. L'efficacia è documentata anche nei pa-

Tabella VI. I diuretici nello scompenso cardiaco.

Diuretico	Somministrazione	Azione			Dosaggio	Effetti collaterali
		Inizio	Picco	Durata		
Tiazidici						
Clortalidone	OS	2 ore	2-6 ore	24-72 ore	50-100 mg (max 200 mg)	Ipokaliemia
Idroclorotiazide	OS	2 ore	4-6 ore	6-12 ore	25-50 mg (max 200 mg)	Iponatriemia, ipokaliemia
Indapamide	OS	1-2 ore	2 ore	36 ore	2.5- 5 mg (max 5 mg)	Ipercalcemia
Metolazone	OS	1 ora	2 ore	12-24 ore	5-10 mg (max 20 mg)	Iperuricemia, intolleranza al glucosio, alcalosi ipocloremica, ipercolesterolemia
Dell'ansa						
Acido etacrinico	EV	5 min	15-30 min	2 ore	50-100 mg	Ipokaliemia,
	OS	30 min	2 ore	6-8 ore	25-100 mg	ipomagnesiemia
Bumetanide	EV	5 min	30-45 min	2 ore	0.5-1 mg (max 10 mg)	Iponatriemia, ipocalcemia
	OS	30-60 min	1-2 ore	4-6 ore	0.5-2 mg (max 10 mg)	
Furosemide	EV	5 min	30 min	2 ore	20-120 mg (max 1 g)	Iperuricemia, ipokaliemia,
	OS	30 min	1-2 ore	6 ore	20-160 mg (max 500 mg)	intolleranza al glucosio
Torasemide	EV	5 min	60 min	6 ore	10-200 mg	Alcalosi ipocloremica
	OS	30 min	60 min	8-12 ore	10-40 mg	

EV = per via endovenosa; OS = per via orale.

zienti di età > 80 anni, nei quali tra l'altro il rischio di effetti collaterali non aumenta significativamente se il farmaco viene utilizzato a dosaggi tali da determinare valori di digossinemia < 1 ng/ml^{55,56}.

La digitale è indicata nei pazienti con SCC e concomitante fibrillazione atriale ad elevata risposta ventricolare (> 90 b/min) e, indipendentemente dal ritmo cardiaco, in quelli persistentemente sintomatici nonostante trattamento ottimizzato con ACE-inibitori, betabloccanti e diuretici⁵⁷.

Nell'anziano è preferibile usare una particolare attenzione con l'impiego della digitale, avendo ben presente che le modificazioni correlate all'età della massa magra e della funzione renale e le interazioni farmacologiche in corso di politerapia possono alterarne la farmacocinetica, ridurne l'efficacia e/o aumentarne la tossicità⁵⁸. Il farmaco va quindi somministrato alla minima dose efficace in modo da minimizzare il rischio di effetti collaterali indesiderati. La dose raccomandata di digitale per i pazienti anziani con funzione renale conservata (clearance della creatinina > 50 ml/min) è 0.125 mg/die senza dose di carico. I pazienti con funzione renale depressa (clearance della creatinina < 30 ml/min) possono ottenere un beneficio terapeutico con un dosaggio inferiore (0.0625 mg/die o 0.125 mg/die alterni). Il dosaggio dovrebbe comunque essere tale che le concentrazioni plasmatiche del farmaco risultino comprese tra 0.5 e 1 ng/ml, dal momento che valori di digossinemia ≥ 1.2 ng/ml non si associano ad una maggior entità di beneficio clinico bensì ad un superiore rischio di effetti collaterali^{59,60}. In quest'ottica, benché il monitoraggio della digossinemia non sia più ritenuto necessario, nei pazienti anziani ed in particolare in quelli con concomitante insufficienza renale un controllo delle concentrazioni plasmatiche di farmaco do-

po alcune settimane dall'inizio della terapia appare raccomandabile.

Gli effetti collaterali più comuni legati alla terapia digitalica includono bradi- e tachiaritmie, turbe della conduzione atrioventricolare, disturbi gastrointestinali e del sistema nervoso centrale. Il sospetto di tossicità da digitale dovrebbe indurre ad una pronta sospensione della terapia e alla valutazione della digossinemia, della creatinemia e degli elettroliti serici.

Vasodilatatori diretti ed inotropi positivi non digitali. Grande attenzione è stata dedicata in passato agli agenti dotati di proprietà vasodilatatrici dirette e/o inotropiche positive ma, con un'unica eccezione rappresentata dall'associazione di isosorbide dinitrato ed idralazina⁶¹, l'evidenza complessiva è risultata sostanzialmente negativa, soprattutto per l'impatto sfavorevole avuto dalla maggior parte di questi farmaci sulla sopravvivenza dei pazienti⁶².

Pertanto, non vi sono attualmente indicazioni e tanto meno raccomandazioni specifiche all'utilizzo di vasodilatatori diretti ed inotropi positivi nello SCC. Le uniche eccezioni sono rappresentate dal possibile impiego dei nitrati e dei calcioantagonisti nei pazienti con sottostante cardiopatia ischemica "attiva" o concomitante ipertensione arteriosa e di quello dei farmaci inotropi positivi per via endovenosa nella fase di instabilità acuta dello SCC refrattario alla terapia massimale per via orale⁶².

Dalle linee guida alla pratica clinica

Sulla base delle attuali linee guida per il trattamento dello SCC^{63,64}, tutti i pazienti con disfunzione sisto-

lica ventricolare sinistra asintomatica o sintomatica dovrebbero ricevere un ACE-inibitore che va somministrato secondo uno schema di titolazione ben definito ed a dosaggi clinicamente efficaci. Nei pazienti in condizioni euvolemiche, l'ACE-inibitore dovrebbe essere il primo farmaco da introdurre in terapia; viceversa, in presenza di ritenzione idrica è necessario avviare contemporaneamente le terapie ACE-inibitrice e diuretica. Nei casi in cui è controindicato o non tollerato, l'ACE-inibitore va sostituito con un antagonista recettoriale dell'angiotensina II.

La terapia diuretica è finalizzata esclusivamente a mantenere lo stato euvolemico del paziente e, pertanto, la scelta del tipo di farmaco, della dose e della via di somministrazione dipende dalle contingenti necessità cliniche. I pazienti con SCC severo dovrebbero ricevere anche piccole dosi di spironolattone, con particolare attenzione agli effetti collaterali nei pazienti anziani, diabetici e con insufficienza renale.

In assenza di controindicazioni od intolleranza, la terapia con betabloccanti è raccomandata in tutti i pazienti con SCC sintomatico stabile che già assumono ACE-inibitore e diuretico. Come per gli ACE-inibitori, va seguito uno schema di implementazione di tale forma di terapia che preveda basse dosi iniziali e loro lento incremento sino al raggiungimento di quelle massime tollerate. Va però tenuta in considerazione, in particolare nel paziente anziano, la possibilità che dosi elevate possano rivelarsi non efficaci (ed in qualche caso svantaggiose) sulla qualità di vita e sulla morbilità cardiovascolare⁴⁷.

L'aggiunta della digitale è prevista nei casi persistentemente sintomatici malgrado la terapia sopra riportata od in quelli con fibrillazione atriale ad alta risposta ventricolare. In pazienti con importanti sintomi persistenti malgrado un trattamento ottimizzato con ACE-inibitori ed eventualmente betabloccanti, se non controindicati, appare proponibile l'introduzione in terapia di un inibitore dell'angiotensina II, ma questa strategia nel paziente anziano deve prevedere una particolare attenzione alla comparsa di effetti collaterali ed in particolare ipotensione, peggioramento della funzione renale o iperkaliemia.

Pur nella consapevolezza dei limitati dati attualmente disponibili, queste raccomandazioni sono da considerarsi valide anche per i pazienti di età > 65 anni. Conseguentemente, l'età non deve essere mai considerata di per sé un criterio di esclusione al trattamento.

In linea generale, prima di avviare qualsiasi forma di terapia gli anziani debbono essere valutati con estrema attenzione al fine di individuare la presenza di eventuali controindicazioni od intolleranze, oggettivamente di più frequente riscontro in questo sottogruppo di pazienti. Particolare cura va posta nel valutare le concomitanti patologie e terapie non cardiovascolari, per le potenziali interferenze negative con il quadro di SCC e con i farmaci utilizzati per il suo trattamento.

Per quanto riguarda gli ACE-inibitori ed i betabloccanti, negli anziani è opportuno utilizzare uno schema di titolazione che preveda un avvio con dosaggi molto bassi ed una "up-titration" estremamente graduale, avendo sempre come obiettivo il raggiungimento delle dosi di documentata efficacia. Una ridotta tolleranza alle dosi incrementali di questi farmaci non deve mai giustificare la totale rinuncia al trattamento perché anche dosi inferiori a quelle "target" possono rivelarsi clinicamente efficaci. Parimenti, l'opportunità di sospendere la terapia ACE-inibitrice o betabloccante per eventi intercorrenti non deve precludere il tentativo di un loro successivo ripristino.

Nei confronti del paziente anziano con SCC è assai diffuso un atteggiamento terapeutico che appare in sostanziale contraddizione con quella che è l'evidenza clinica attuale.

La frequenza di prescrizione della digitale e dei diuretici risulta infatti "esagerata", non di rado avvenendo in assenza di appropriate indicazioni⁶⁵. Per quanto riguarda la digitale, l'eccesso di prescrizioni con il conseguente rischio immotivato di tossicità è in parte legato alle comorbilità che mimano uno SCC ed all'alta prevalenza delle forme da disfunzione diastolica⁵⁷. Nella pratica clinica, l'impiego dello spironolattone appare talora inappropriato per eccesso di prescrizione, dosaggio elevato e carenza di follow-up rispetto a quelle che sono le raccomandazioni ufficiali e, conseguentemente, può risultare associato ad un'elevata incidenza di eventi avversi³⁴.

Per contro, farmaci ampiamente raccomandati come gli ACE-inibitori ed i betabloccanti vengono decisamente sottoutilizzati e, comunque, spesso somministrati a dosaggi non appropriati, soprattutto i secondi, in particolare nei pazienti > 75 anni^{65,66}. Ne consegue che una percentuale estremamente bassa di pazienti risulta contemporaneamente trattata con dosi ottimali di ACE-inibitore e betabloccante⁶⁷.

Problematiche terapeutiche di particolare rilievo nell'anziano

Alcune problematiche relative al trattamento dello SCC assumono particolare rilievo nel paziente anziano.

Scompenso cardiaco da disfunzione diastolica. La quasi totalità dei trial randomizzati e controllati sul trattamento farmacologico dello SCC ha arruolato pazienti con ridotta frazione di eiezione ventricolare sinistra (< 40-45%). Tuttavia, a livello di popolazione una quota consistente anche se non esattamente stimabile di casi di SCC risulta associata a prevalente od esclusiva disfunzione diastolica ventricolare sinistra. Questo modello fisiopatologico di cardiopatia scompensata è particolarmente frequente nell'ambito della popolazione anziana in relazione all'alta prevalenza della malattia ipertensiva nell'età avanzata^{68,69} ed al fatto che le mo-

dificazioni morfologiche (ipertrofia e fibrosi miocardica) e funzionali cardiache (compromissione del rilassamento attivo e della distensibilità passiva ventricolari) correlate all'invecchiamento si ripercuotono prevalentemente sulla fase diastolica⁷⁰.

In realtà, le problematiche che si affrontano nel dover trattare lo SCC diastolico non sono solo il frutto della scarsità di evidenze cliniche al riguardo ma anche delle difficoltà diagnostiche, queste ultime legate alla mancanza di indici semplici ed affidabili di valutazione della funzione diastolica^{71,72}. Le difficoltà sono particolarmente accentuate nell'anziano, in cui alterazioni degli indici di funzione diastolica ventricolare sinistra sono normalmente presenti⁷³ e nel quale frequentemente coesistono condizioni in grado di mimare un quadro di SCC⁷⁴.

Il trattamento farmacologico dello SCC diastolico rimane pertanto controverso ed essenzialmente fondato su basi empiriche^{71,72}. Dal momento che la maggior parte di questi pazienti presenta una sottostante cardiopatia ipertensiva frequentemente associata a malattia coronarica e che gli episodi di instabilizzazione clinico-emodinamica sono solitamente in relazione ad un inadeguato controllo dell'ipertensione arteriosa o ad episodi di ischemia miocardica intercorrente, è di estrema importanza attuare un trattamento farmacologico aggressivo delle patologie di base⁷⁵.

Un adeguato controllo della frequenza cardiaca, se appare un importante obiettivo terapeutico in tutti i pazienti con SCC, ancora di più lo è in quelli anziani con prevalente od esclusiva disfunzione diastolica in cui la riduzione del tempo di riempimento ventricolare e la perdita del contributo atriale possono aggravare il quadro di SCC. In soggetti con stile di vita sedentario quali sono gli anziani, la digitale può rappresentare il farmaco di prima scelta per il trattamento di una fibrillazione atriale, considerata la sua efficacia nell'ottenere un controllo soddisfacente della frequenza cardiaca a riposo ma non durante esercizio, per la qual cosa può essere necessario sostituirla con od associarla a betabloccanti o verapamil⁷⁶. Viceversa, nei pazienti con SCC diastolico in ritmo sinusale non vi è alcuna indicazione all'impiego della digitale.

Nei pazienti con SCC da disfunzione diastolica, l'impiego dei diuretici deve essere estremamente giudizioso dal momento che essi possono ridurre drasticamente le pressioni di riempimento con conseguente caduta critica della portata cardiaca⁷⁷. Per la stessa ragione, anche l'impiego dei nitrati nei pazienti con ischemia "attiva" deve essere contrassegnato da un'estrema cautela.

Alcuni studi hanno dimostrato l'effetto favorevole delle terapie con ACE-inibitori, antagonisti recettoriali dell'angiotensina II, betabloccanti e calcioantagonisti⁷⁸⁻⁸². L'impiego di queste classi di farmaci è indicato in ragione delle molteplici azioni potenzialmente favorevoli possedute, quali la capacità di contrastare l'ipertrofia ventricolare sinistra e l'ischemia miocardica e di

controllare la pressione arteriosa e la frequenza cardiaca, contribuendo quindi in tal modo a migliorare la performance diastolica⁷³. Il recente studio CHARM⁸² su pazienti con scompenso cardiaco in assenza di significativa disfunzione sistolica del ventricolo sinistro (frazione di eiezione > 40%) non ha dimostrato un effetto significativo sulla mortalità cardiovascolare pur essendo stata rilevata una significativa riduzione dei ricoveri dovuti a progressione dello scompenso cardiaco. Sulla base di queste considerazioni, un approccio terapeutico razionale al tipico paziente anziano con SCC diastolico è di iniziare con un'ACE-inibitore od un antagonista recettoriale dell'angiotensina II con l'aggiunta di un betabloccante se vi è malattia coronarica ed, eventualmente, di un calcioantagonista se il controllo della pressione arteriosa, della frequenza cardiaca o dell'ischemia miocardica risultasse non ottimale.

Scompenso cardiaco nel sesso femminile. Nell'ambito del trattamento farmacologico dello SCC, un sottogruppo particolarmente poco indagato è quello delle donne anziane. Infatti, è di immediato rilievo quanto possa essere improprio trasferire l'evidenza emersa nel "tipico" paziente dei trial (sesso maschile, età < 65 anni, frazione di eiezione ventricolare sinistra significativamente ridotta, bassa comorbilità) ad un sottogruppo che appare del tutto inconciliabile per caratteristiche demografiche e cliniche (sesso femminile, età > 65 anni, ipertrofia ventricolare sinistra, frazione di eiezione ventricolare sinistra normale o solo lievemente ridotta, frequente coesistenza di obesità, ipertensione e diabete)⁸³.

L'elevata prevalenza di SCC diastolico nelle donne non è legata solo al particolare profilo di comorbilità (obesità, ipertensione e diabete sono condizioni frequentemente associate ad una patologia della diastole)⁸⁴ ma anche ad una maggiore predisposizione del sesso femminile a rispondere ad un sovraccarico cronico di pressione con l'ipertrofia ventricolare sinistra; quest'ultima, se da un lato contribuisce a normalizzare lo stress parietale ed a mantenere la funzione sistolica di pompa, dall'altro si associa quasi invariabilmente ad anomalie del rilassamento miocardico e della fase di riempimento diastolico del ventricolo sinistro⁸³.

Infine da segnalare, in particolare nelle pazienti anziane, la frequente tendenza a sottostimare l'entità della disfunzione renale con l'utilizzo di indicatori imprecisi come la creatinina. La funzione renale, in realtà frequentemente ridotta al calcolo della clearance della creatinina o del filtrato glomerulare (che tiene conto di sesso, età e peso corporeo), può incidere sfavorevolmente sulla farmacocinetica di diversi farmaci, talora con possibili effetti negativi⁸⁵.

Scompenso cardiaco e comorbilità maggiori. Diversamente dai pazienti con SCC arruolati nei trial farmacologici, quelli che si incontrano nella pratica clinica, oltre ad avere mediamente un'età più avanzata, risulta-

no frequentemente affetti da una o più patologie concomitanti⁶. È il caso dell'insufficienza renale e del diabete mellito, condizioni che meritano una particolare attenzione non solo per la loro alta prevalenza nella popolazione anziana e la loro intrinseca gravità ma anche e soprattutto per le reciproche influenze negative con lo SCC. La presenza di insufficienza renale o di diabete mellito in pazienti con SCC si associa infatti ad un rischio significativamente aumentato di mortalità e morbilità totale e cardiovascolare⁸⁶⁻⁸⁹.

Per quanto riguarda il trattamento dei pazienti anziani con SCC e concomitante insufficienza renale, il tentativo di impiegare gli ACE-inibitori appare giustificato nei casi in cui questa è di grado lieve-moderato⁹⁰, mentre la loro somministrazione è da evitarsi in presenza di severa nefropatia, anche per l'assoluta mancanza di evidenze cliniche al riguardo. Al fine di minimizzare il rischio di complicanze renali, la terapia va iniziata con dosaggi particolarmente bassi e può essere opportuno ridurre o sospendere temporaneamente il diuretico in occasione della prima dose di ACE-inibitore onde evitare un eccessivo effetto ipotensivo. In seguito, la quantità di farmaco va incrementata in modo estremamente graduale e cauto, raddoppiando i dosaggi ad intervalli di almeno 2 settimane e controllando frequentemente i valori di pressione arteriosa, la funzione renale e gli elettroliti plasmatici. Soprattutto nella fase di titolazione, è frequente un incremento significativo dei valori di creatinemia, ma generalmente essi tendono a ritornare ai livelli basali nel corso del trattamento, spesso senza necessità di ridurre i dosaggi del farmaco⁹⁰. La mancanza di tale regressione deve fare sospettare l'esistenza di una sottostante patologia renovascolare, soprattutto in pazienti anziani con SCC ad eziologia ischemica nei quali può anche verificarsi un deterioramento acuto della funzione renale⁹¹. I pazienti che presentano un significativo e persistente peggioramento della funzione renale in corso di terapia con ACE-inibitore costituiscono un problema di non facile soluzione, essendo assai probabile che abbiano a manifestare la stessa complicazione anche con l'impiego in sostituzione di un antagonista recettoriale dell'angiotensina II⁹². L'assunzione di farmaci antinfiammatori non steroidei in corso di trattamento con ACE-inibitori è assolutamente da proscrivere se è presente una concomitante nefropatia per il rischio di peggiorare ulteriormente la perfusione e la funzione renale⁹³.

Dal momento che il rischio di iperpotassiemia in corso di trattamento combinato con ACE-inibitori e spironolattone è particolarmente elevato nei pazienti anziani con SCC, diabete e sottostante nefropatia, la somministrazione di quest'ultimo farmaco non appare raccomandabile e, comunque, è assolutamente da evitarsi in presenza di insufficienza renale severa^{33,93}.

La terapia betabloccante nei pazienti anziani con SCC ed associata nefropatia può inizialmente determinare una riduzione della perfusione renale con conse-

guente peggioramento della funzionalità dell'organo, per cui anche in questo caso va utilizzato un approccio particolarmente cauto e graduale nella titolazione. In seguito, la performance cardiaca migliora e conseguentemente anche la funzionalità renale tende a riportarsi sui valori precedenti l'inizio del trattamento⁸⁴⁻⁹⁴. Tra i betabloccanti di provata efficacia nello SCC, il carvedilolo sembra configurarsi come l'agente ideale per il trattamento dei pazienti con concomitante insufficienza renale, essendo capace di migliorare la funzione renale non solo in virtù dei suoi effetti nefroprotettivi⁴⁰.

Nei pazienti con SCC e concomitante insufficienza renale un problema frequente è quello dell'inappropriata risposta ai diuretici. Oltre ad un'ulteriore restrizione nell'apporto di acqua e sali, le possibili strategie per il trattamento dell'edema resistente ai diuretici includono la somministrazione di dosi incrementali del farmaco in uso, la sua sostituzione con dosi equivalenti di un altro diuretico dell'ansa o l'aggiunta di metolazone, il passaggio a terapia per via endovenosa⁵⁰⁻⁵³. Ovviamente, l'impiego di alte dosi di diuretici si associa ad un ulteriore aumento del rischio di provocare un calo critico del flusso renale od un'importante riduzione della potassiemia, per cui questi pazienti necessitano di controlli particolarmente frequenti. Dal momento che la ridotta sintesi di prostaglandine vasodilatatrici può impedire il raggiungimento di un adeguato tasso di filtrazione glomerulare, i farmaci antinfiammatori interferiscono negativamente anche sulla terapia diuretica e il loro impiego va pertanto evitato in presenza di disfunzione renale⁵².

Dal momento che la clearance della digitale correla linearmente con il tasso di filtrazione glomerulare, i pazienti con concomitante malattia renale sono a rischio aumentato di eventi avversi da accumulo di tale farmaco. La somministrazione della digitale va pertanto evitata nei pazienti con nefropatia severa, mentre in quelli con insufficienza renale di grado lieve-moderato va effettuata senza carico iniziale ed a dosaggi di 0.065-0.125 mg/die⁹⁵. Da segnalare anche che la creatinemia tende a sottostimare l'entità della disfunzione renale meglio evidenziata dalla clearance della creatinina o dal calcolo del filtrato glomerulare. Questo è particolarmente vero per gli anziani, in particolare se di sesso femminile in cui l'utilizzo di questi indici di funzione renale è raccomandato per evidenziare quadri altrimenti misconosciuti di insufficienza renale lieve o moderata.

Per quanto riguarda invece il trattamento dei pazienti con SCC e concomitante diabete mellito, l'analisi dei risultati dei grandi trial clinici condotti con ACE-inibitori, con antagonisti recettoriali dell'angiotensina II e dell'aldosterone e con betabloccanti ha dimostrato che queste classi di farmaci sono efficaci anche in questo sottogruppo⁹⁶. Il beneficio clinico fornito da ACE-inibitori ed antagonisti recettoriali dell'angiotensina II sembra poter essere addirittura più evidente in virtù dell'azione protettiva nei confronti della nefropatia dia-

betica ed indipendentemente dall'effetto antipertensivo⁹⁷. Da rammentare anche che nello studio HOPE⁹⁸ il trattamento con ramipril è risultato associato ad una ridotta incidenza di nuovi casi di diabete mellito e che nello studio COMET⁴⁰ l'utilizzo del carvedilolo, in confronto al metoprololo, si è associato ad una minore incidenza di eventi avversi secondari al diabete.

Scompenso cardiaco ed ospedalizzazioni ricorrenti.

Lo SCC rappresenta la principale causa di ricovero ospedaliero nell'anziano e la stragrande maggioranza delle ospedalizzazioni per tale motivo riguarda soggetti di età > 65 anni⁹⁹. L'alto numero di ricoveri ospedalieri nell'anziano non è legato solamente alla maggior prevalenza della sindrome nell'età avanzata ma anche al frequente ripetersi dell'evento nello stesso paziente: una nuova ammissione si verifica infatti in quasi la metà dei casi entro 6 mesi dalla prima ospedalizzazione⁷⁻¹¹.

Tra i numerosi fattori che possono contribuire a spiegare gli alti tassi di ospedalizzazione nell'anziano, molti appaiono prevenibili o quantomeno suscettibili di correzione essendo legati ad inadeguatezze nella strategia gestionale complessiva della sindrome o nell'aderenza da parte dei pazienti alle indicazioni mediche, alla sottostima dell'importanza di eventuali comorbidità o del rischio di sfavorevoli interazioni in corso di complesse terapie farmacologiche, ad un ritardo nell'identificazione e nel trattamento di condizioni che possono più o meno rapidamente precipitare una instabilizzazione del quadro clinico-ematico o delle manifestazioni precoci di un lento ma progressivo deterioramento funzionale¹⁰⁰.

L'importanza di prevenire le ricorrenti ospedalizzazioni deriva dal fatto che, oltre ad assorbire una quota assolutamente rilevante di risorse assistenziali, esse rappresentano una "spia" oggettiva di inadeguata gestione dello SCC, si associano inevitabilmente ad una scadente qualità di vita e correlano significativamente con una ridotta sopravvivenza⁹⁹. In quest'ottica, le strategie di gestione multidisciplinare dello SCC hanno ricevuto nell'ultimo decennio una crescente attenzione, dimostrandosi in grado di contenere il numero dei ricoveri ospedalieri e dei costi associati, di migliorare la qualità di vita dei pazienti ed, in qualche caso, anche di prolungarne la sopravvivenza¹⁰¹.

Un programma ideale di intervento multidisciplinare dovrebbe far capo ad un team che includa una serie di figure professionali specificatamente addestrate alla gestione dello SCC (cardiologo, medico di medicina generale, internista-geriatra, infermiere, psicologo, dietista, ecc.) ed, inoltre, dovrebbe coinvolgere in modo coordinato diversi setting operativi intra- ed extraospedalieri (unità operative ospedaliere dedicate, cure intermedie, distretti, servizi domiciliari e sociali). I programmi vanno personalizzati in relazione alla tipologia dei singoli pazienti e dell'intensità dell'intervento necessaria, tenendo conto di quelle che sono le

disponibilità locali in termini di risorse economiche, di strutture dedicate e di operatori con competenze specifiche.

Gli obiettivi principali delle strategie di gestione multidisciplinare dello SCC sono l'educazione dei pazienti di modo che un'adeguata comprensione della malattia possa favorirne la compliance, l'implementazione e l'ottimizzazione delle terapie farmacologiche e delle norme relative allo stile di vita, l'autogestione nel controllo del peso corporeo, della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca o negli aggiustamenti della terapia diuretica, uno stretto follow-up clinico (inclusivo di visite ambulatoriali e domiciliari, contatti telefonici, accesso facilitato a strutture dedicate) che contribuisca a ridurre il rischio di riospedalizzazione¹⁰¹.

Conclusioni

Non vi è alcun dubbio che controindicazioni od intolleranze alle varie forme di trattamento farmacologico dello SCC siano di più frequente riscontro nell'età avanzata. Tuttavia, è altrettanto evidente che il maggior beneficio in termini di riduzione assoluta del numero dei decessi e delle ospedalizzazioni si ottiene proprio trattando i sottogruppi più numerosi ed a rischio più elevato di eventi avversi, come per l'appunto quello degli anziani. Nonostante le innegabili difficoltà legate alla gestione terapeutica di pazienti così complessi e fragili, è sufficiente questa considerazione a giustificare la necessità di un ampliamento dell'evidenza clinica attualmente disponibile sul trattamento farmacologico dell'anziano con SCC e di una sua appropriata implementazione nella pratica clinica.

Riassunto

Il trattamento farmacologico dello scompenso cardiaco ha subito negli ultimi anni un radicale mutamento, al passo con l'evolversi delle conoscenze di questa complessa ed eterogenea sindrome clinica. Lo sviluppo e l'aggiornamento di linee guida terapeutiche va considerato, tuttavia, solo un punto di partenza per la verifica di efficacia e sicurezza dei diversi trattamenti nel paziente reale, generalmente molto diverso da quello arruolato nei grandi trial farmacologici.

Pur nella consapevolezza dei limiti di questa posizione, le raccomandazioni derivate dai risultati dei grandi trial sono da considerarsi valide anche per i pazienti anziani. Tuttavia, il trattamento del paziente anziano con scompenso cardiaco rivela diverse specifiche problematiche. Prima di avviare qualsiasi forma di terapia va raccomandata una particolare attenzione alla presenza di concomitanti patologie, controindicazioni, intolleranze, potenziali interferenze farmacologiche. L'impiego della digitale o dello spironolattone appare talora inappropriato per eccesso di prescrizione, dosag-

gio elevato o carenza di controlli, e può risultare associato ad un'elevata incidenza di eventi avversi. Per contro, farmaci ampiamente raccomandati come gli ACE-inibitori ed i betabloccanti appaiono decisamente sottoutilizzati. Lo schema di titolazione di ACE-inibitori e betabloccanti deve prevedere dosaggi iniziali bassi, da incrementare gradualmente. Talora dosaggi non massimali possono garantire il giusto equilibrio tra efficacia e tollerabilità al trattamento.

Tra i pazienti anziani è particolarmente frequente lo scompenso cardiaco associato a prevalente od esclusiva disfunzione diastolica ventricolare sinistra. Le problematiche relative allo scompenso diastolico non derivano solo dalla scarsità di evidenze di efficacia dei trattamenti, ma anche e soprattutto dalle difficoltà diagnostiche legate alla mancanza di indici semplici ed affidabili di valutazione della funzione diastolica, particolarmente evidenti nel paziente anziano ove spesso coesistono condizioni in grado di mimare un quadro di scompenso cardiaco. Il trattamento farmacologico dello scompenso diastolico rimane pertanto controverso ed essenzialmente fondato sul trattamento farmacologico aggressivo delle patologie di base.

Appare infine indifferibile lo sviluppo di modelli organizzativi integrati tra ospedale e territorio in grado di garantire gestione multidisciplinare, continuità assistenziale ed efficacia degli interventi in un numero sempre maggiore di pazienti anziani con scompenso cardiaco.

Parole chiave: Anziani; Scompenso cardiaco; Terapia.

Bibliografia

1. Murdoch DR, McMurray JJ. Epidemiological perspective on heart failure: common, costly, disabling, deadly. In: Sharpe N, ed. Heart failure management. London: Martin Dunitz, 2000: 1-14.
2. Kannel WB, Belanger AJ. Epidemiology of heart failure. *Am Heart J* 1991; 121: 951-7.
3. Masoudi FA, Havranek EP, Krumholz HM. The burden of chronic congestive heart failure in older persons: magnitude and implications for policy and research. *Heart Fail Rev* 2002; 7: 9-16.
4. Forman DE, Rich MW. Heart failure in the elderly. *Congest Heart Fail* 2003; 9: 311-21.
5. Masoudi FA, Havranek EP, Wolfe P, et al. Most hospitalized older persons do not meet the enrollment criteria for clinical trials in heart failure. *Am Heart J* 2003; 146: 250-7.
6. Badano LP, Di Lenarda A, Bellotti P, Albanese MC, Sinagra G, Fioretti PM. Patients with chronic heart failure encountered in daily clinical practice are different from the "typical" patient enrolled in therapeutic trials. *Ital Heart J* 2003; 4: 84-91.
7. Di Lenarda A, Scherillo M, Maggioni AP, et al. Current presentation and management of heart failure in cardiology and internal medicine hospital units: a tale of two worlds - the TEMISTOCLE study. *Am Heart J* 2003; 146: E12.
8. Rich MW, Freedland KE. Effect of DRGs on three-month readmission rate of geriatric patients with congestive heart failure. *Am J Public Health* 1988; 78: 680-2.
9. Vinson JM, Rich MW, Sperry JC, Shah AS, McNamara T. Early readmission of elderly patients with congestive heart failure. *J Am Geriatr Soc* 1990; 38: 1290-5.
10. Krumholz HM, Parent EM, Tu N, et al. Readmission after hospitalization for congestive heart failure among Medicare beneficiaries. *Arch Intern Med* 1997; 157: 99-104.
11. Philbin EF, Rocco TA Jr, Lindenmuth NW, Ulrich K, Jenkins PL. Clinical outcomes in heart failure: report from a community hospital-based registry. *Am J Med* 1999; 107: 549-55.
12. 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.
13. 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.
14. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992; 327: 685-91.
15. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: results of the Survival And Ventricular Enlargement (SAVE) Trial. *N Engl J Med* 1992; 327: 669-77.
16. Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effects of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993; 342: 821-8.
17. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, et al, for the Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. A clinical trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995; 333: 1670-6.
18. Garg R, Yusuf S, for the Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. *JAMA* 1995; 273: 1450-6.
19. Flather MD, Yusuf S, Kober L et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet* 2000; 355: 1575-81.
20. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. *Circulation* 1999; 100: 2312-8.
21. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al, for the Randomized Aldactone Evaluation Study (RALES) Investigators. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 709-17.
22. 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.
23. Cohn JN, Tognoni G, for the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT) Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345: 1667-75.
24. Dickstein K, Kjeksus J, and the OPTIMAAL Steering Committee and the OPTIMAAL Study Group. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTI-

- MAAL randomised trial (Optimal Therapy In Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan). *Lancet* 2002; 360: 752-60.
25. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al, for the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003; 349: 1893-906.
 26. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003; 362: 759-66.
 27. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al, on behalf of the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study (EPHESUS) Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348: 1309-21.
 28. Jong P, Demers C, McKelvie RS, Liu PP. Angiotensin receptor blockers in heart failure: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 463-70.
 29. Dimopoulos K, Salukhe TV, Coats AJ, Mayet J, Piepoli M, Francis DP. Meta-analyses of mortality and morbidity effects of an angiotensin receptor blocker in patients with chronic heart failure already receiving an ACE inhibitor (alone or with a beta-blocker). *Int J Cardiol* 2004; 93: 105-11.
 30. Mann DL, Deswal A. Angiotensin-receptor blockade in acute myocardial infarction - a matter of dose. *N Engl J Med* 2003; 349: 1963-4.
 31. McMurray JJ, 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.
 32. Granger CB, McMurray JJ, 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.
 33. Schepkens H, Vanholder R, Billioux JM, Lameire N. Life-threatening hyperkalemia during combined therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitors and spironolactone: an analysis of 25 cases. *Am J Med* 2001; 110: 438-41.
 34. Bozkurt B, Agoston I, Knowlton A. Complications of inappropriate use of spironolactone in heart failure: when an old medicine spirals out of new guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 211-4.
 35. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al, for the US Carvedilol Heart Failure Study Group. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996; 334: 1349-55.
 36. CIBIS II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 9-13.
 37. 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.
 38. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et al, for the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344: 1651-8.
 39. 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.
 40. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, et al, for the Carvedilol or Metoprolol European Trial 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.
 41. Owen A. Optimising the use of beta-blockers in older patients with heart failure. *Drugs Aging* 2002; 19: 671-84.
 42. Wedel H, Demets D, Deedwania P, et al, for the MERIT-HF Study Group. Challenger of subgroup analyses in multinational clinical trials: experiences from the MERIT-HF trial. *Am Heart J* 2001; 142: 502-11.
 43. Erdmann E, Lechat P, Verkenne P, Wiemann H. Results from post-hoc analyses of the CIBIS-II trial: effect of bisoprolol in high-risk patient groups with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2001; 3: 469-79.
 44. Scherillo M, D'Andrea A, Tesorio MG, Pulignano G. I betabloccanti nel paziente anziano con scompenso cardiaco. *Ital Heart J Suppl* 2000; 1: 1027-30.
 45. Maggioni AP, Sinagra G, Opasich C, et al. Treatment of chronic heart failure with beta adrenergic blockade beyond controlled clinical trials: the BRING-UP experience. *Heart* 2003; 89: 299-305.
 46. Wikstrand J, Hjalmarsen A, Waagstein F, et al, for the MERIT-HF Study Group. Dose of metoprolol CR/XL and clinical outcomes in patients with heart failure: analysis of the experience in metoprolol CR/XL randomized intervention trial in chronic heart failure (MERIT-HF). *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 491-8.
 47. Rochon PA, Tu JV, Anderson GM, et al. Rate of heart failure and 1-year survival for older people receiving low-dose beta blocker therapy after myocardial infarction. *Lancet* 2000; 356: 639-44.
 48. Di Lenarda A, Sabbadini G, Moretti M, Sinagra G. Long-term oral carvedilol in chronic heart failure. *Expert Opin Pharmacother* 2004; 5: 1359-72.
 49. Fabbri G, Opasich C, Boccanelli A, et al. Implementation of carvedilol treatment in elderly patients with heart failure: the BRING-UP 2 strategy. (abstr) *Eur J Heart Fail* 2004; 3 (Suppl 1): 37.
 50. Taylor SH. Diuretic therapy in congestive heart failure. *Cardiol Rev* 2000; 8: 104-14.
 51. Howard PA, Dunn MI. Severe heart failure in the elderly: potential benefits of high-dose and continuous infusion diuretics. *Drugs Aging* 2002; 19: 249-56.
 52. Buchanan A, Tan RS. Congestive heart failure in elderly patients. *Postgrad Med* 1997; 102: 207-15.
 53. Channer KS, McLean KA, Lawson-Matthew P, Richardson M. Combination diuretic treatment in severe heart failure: a randomised controlled trial. *Br Heart J* 1994; 71: 146-50.
 54. The Digitalis Investigation Group (DIG). The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997; 336: 525-33.
 55. Rich MW, McSherry F, Williford WO, Yusuf S, for the Digitalis Investigation Group. Effect of age on mortality, hospitalizations and response to digoxin in patients with heart failure: the DIG study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 806-13.
 56. Ware JA, Snow E, Luchi JM, Luchi RJ. Effect of digoxin on ejection fraction in elderly patients with congestive heart failure. *J Am Geriatr Soc* 1984; 32: 631-5.
 57. Haas GJ, Young JB. Inappropriate use of digoxin in the elderly: how widespread is the problem and how can it be solved? *Drug Saf* 1999; 20: 223-30.
 58. Hanratty CG, McGlinchey P, Johnston GD, Passmore AP. Differential pharmacokinetics of digoxin in elderly patients. *Drugs Aging* 2000; 17: 353-62.
 59. Slatton ML, Irani WN, Hall SA, et al. Does digoxin provide additional hemodynamic and autonomic benefit at higher

- doses in patients with mild to moderate heart failure and normal sinus rhythm? *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 1206-13.
60. Rathore SS, Curtis JP, Wang Y, Bristow MR, Krumholz HM. Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. *JAMA* 2003; 289: 871-8.
 61. 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 (V-HeFT-I). *N Engl J Med* 1986; 314: 1547-52.
 62. Sinagra G, Sabbadini G, Di Lenarda A, et al. Come è cambiata la terapia medica dello scompenso cardiaco alla luce dei grandi trial clinici. *Ital Heart J Suppl* 2001; 2: 97-115.
 63. Hunt SA, Backer DW, Chin MH, et al. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to revise the 1995 guidelines for the evaluation and management of heart failure). *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 2101-13.
 64. Remme WJ, Swedberg K. Comprehensive guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2002; 4: 11-22.
 65. Litaker JR, Chou JY. Patterns of pharmacological treatment of congestive heart failure in elderly nursing home residents and related issues: a review of the literature. *Clin Ther* 2003; 25: 1918-35.
 66. Bandyopadhyay S, O'Mahony MS. Beta-blockers in left ventricular systolic dysfunction - from evidence to practice. *Age Ageing* 2002; 31: 23-8.
 67. Cleland JG. Contemporary management of heart failure in clinical practice. *Heart* 2002; 88 (Suppl 2): ii5-ii8.
 68. Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, clinical features and prognosis of diastolic heart failure: an epidemiologic perspective. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1565-74.
 69. Kitzman DW, Gardin JM, Gottdiener JS, et al, for the Cardiovascular Health Study Research Group. Importance of heart failure with preserved systolic function in patients ≥ 65 years of age. CHS Research Group. *Cardiovascular Health Study. Am J Cardiol* 2001; 87: 413-9.
 70. Kitzman DW. Diastolic heart failure in the elderly. *Heart Fail Rev* 2002; 7: 17-27.
 71. Vasan RS, Levy D. Defining diastolic heart failure: a call for standardized diagnostic criteria. *Circulation* 2000; 101: 2118-21.
 72. European Study Group on Diastolic Heart Failure. How to diagnose diastolic heart failure. *Eur Heart J* 1998; 19: 990-1003.
 73. Kitzman DW. Heart failure with normal systolic function. *Clin Geriatr Med* 2000; 16: 489-512.
 74. Baxter AJ, Gray CS. Diastolic heart failure in older people: a myth or lost tribe? *Clin Med* 2002; 2: 539-43.
 75. Aronow WS. Left ventricular diastolic heart failure with normal left ventricular systolic function in older persons. *J Lab Clin Med* 2001; 137: 316-23.
 76. Falk RH. Ventricular rate control in the elderly: is digoxin enough? *Am J Geriatr Cardiol* 2002; 11: 353-6.
 77. van Kraaij DJ, Jansen RW, Gribnau FW, Hoefnagels WH. Diuretic therapy in elderly heart failure patients with and without left ventricular systolic dysfunction. *Drugs Aging* 2000; 16: 289-300.
 78. Aronow WS, Kronzon I. Effect of enalapril on congestive heart failure treated with diuretics in elderly patients with prior myocardial infarction and normal left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol* 1993; 71: 602-4.
 79. Warner JG Jr, Metzger DC, Kitzman DW, Wesley DJ, Little WC. Losartan improves exercise tolerance in patients with diastolic dysfunction and a hypertensive response to exercise. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1567-72.
 80. Aronow WS, Ahn C, Kronzon I. Effect of propranolol versus no propranolol on total mortality plus nonfatal myocardial infarction in older patients with prior myocardial infarction, congestive heart failure, and left ventricular ejection fraction $\geq 40\%$ treated with diuretics plus angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Am J Cardiol* 1997; 80: 207-9.
 81. Setaro JF, Zaret BL, Schulman DS, Black HR, Soufer R. Usefulness of verapamil for congestive heart failure associated with abnormal left ventricular diastolic filling and normal left ventricular systolic performance. *Am J Cardiol* 1990; 66: 981-6.
 82. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al, for the CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003; 362: 777-81.
 83. Tandon S, Hankins SR, LeJemtel TH. Clinical profile of chronic heart failure in elderly women. *Am J Geriatr Cardiol* 2002; 11: 318-23.
 84. Richardson LG, Rocks M. Women and heart failure. *Heart Lung* 2001; 30: 87-97.
 85. Rathore SS, Wang Y, Krumholz HM. Sex-based differences in the effect of digoxin for the treatment of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347: 1403-11.
 86. Ljungman S, Kjekshus J, Swedberg K. Renal function in severe congestive heart failure during treatment with enalapril (the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study [CONSENSUS] Trial). *Am J Cardiol* 1992; 70: 479-87.
 87. Dries DL, Exner DV, Domanski MJ, Greenberg B, Stevenson LW. The prognostic implications of renal insufficiency in asymptomatic and symptomatic patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 681-9.
 88. Bell DS. Heart failure: the frequent, forgotten, and often fatal complication of diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 2433-41.
 89. Dries DL, Sweitzer NK, Drazner MH, Stevenson LW, Gersh BJ. Prognostic impact of diabetes mellitus in patients with heart failure according to the etiology of left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 421-8.
 90. Swedberg K, Eneroth P, Kjekshus J, Snapinn S. Effects of enalapril and neuroendocrine activation on prognosis in severe congestive heart failure (follow-up of the CONSENSUS trial). CONSENSUS Trial Study Group. *Am J Cardiol* 1990; 66: 40D-44D.
 91. MacDowall P, Kalra PA, O'Donoghue DJ, Waldek S, Mamtora H, Brown K. Risk of morbidity from renovascular disease in elderly patients with congestive cardiac failure. *Lancet* 1998; 352: 13-6.
 92. Schoolwerth AC, Sica DA, Ballermann BJ, Wilcox CS. Renal considerations in angiotensin converting enzyme inhibitor therapy: a statement for healthcare professionals from the Council of the Kidney in Cardiovascular Disease and the Council for High Blood Pressure Research of the American Heart Association. *Circulation* 2001; 104: 1985-91.
 93. Shilipak MG. Pharmacotherapy for heart failure in patients with renal insufficiency. *Ann Intern Med* 2003; 138: 917-24.
 94. Olsen SL, Gilbert EM, Renlund DG, Taylor DO, Yanowitz FD, Bristow MR. Carvedilol improves left ventricular function and symptoms in chronic heart failure: a double-blind randomized study. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1225-31.
 95. Okada RD, Hager WD, Graves PE, Mayersohn M, Perrier DG, Marcus FI. Relationship between plasma concentration and dose of digoxin in patients with and without renal impairment. *Circulation* 1978; 58: 1196-203.

96. Shekelle PG, Rich MW, Morton SC, et al. Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers in the management of left ventricular systolic dysfunction according to race, gender, and diabetic status: a meta-analysis of major clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1529-38.
97. Struthers AD, Morris AD. Screening for and treating left-ventricular abnormalities in diabetes mellitus: a new way of reducing cardiac deaths. *Lancet* 2002; 359: 1430-2.
98. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE sub-study. *Lancet* 2000; 355: 253-9.
99. Rich MW. Drug therapy of heart failure in the elderly. *Am J Geriatr Cardiol* 2003; 12: 235-42.
100. Yamasaki N, Kitaoka H, Matsumura Y, Furono T, Nishinaga M, Doi Y. Heart failure in the elderly. *Intern Med* 2003; 42: 383-8.
101. Rich MW. Management of heart failure in the elderly. *Heart Fail Rev* 2002; 7: 89-97.